(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2017-537068
(P2017-537068A)
(43)公表日　平成29年12月14日(2017.12.14)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C07K 14/605	(2006.01)	C07K	14/605	ZNA	4C084
A61K 38/26	(2006.01)	A61K	38/26		4H045
A61P 1/16	(2006.01)	A61P	1/16		
A61P 3/04	(2006.01)	A61P	3/04		
A61P 3/06	(2006.01)	A61P	3/06		

審査請求 有　予備審査請求 未請求　（全 73 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2017-521548 (P2017-521548)
(86)(22)出願日　平成27年10月22日 (2015.10.22)
(85)翻訳文提出日　平成29年6月14日 (2017.6.14)
(86)国際出願番号　PCT/US2015/056794
(87)国際公開番号　WO2016/065090
(87)国際公開日　平成28年4月28日 (2016.4.28)
(31)優先権主張番号　62/068,157
(32)優先日　平成26年10月24日 (2014.10.24)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　62/208,869
(32)優先日　平成27年8月24日 (2015.8.24)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　596129215
メルク・シャープ・アンド・ドーム・コーポレーション
Ｍｅｒｃｋ　Ｓｈａｒｐ　＆　Ｄｏｈｍｅ　Ｃｏｒｐ．
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０７０６５－０９０７　ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・１２６
１２６　Ｅａｓｔ　Ｌｉｎｃｏｌｎ　Ａｖｅｎｕｅ，Ｒａｈｗａｙ，Ｎｅｗ　Ｊｅｒｓｅｙ　０７０６５－０９０７　Ｕ．Ｓ．Ａ．
(74)代理人　100114188
弁理士　小野　誠

最終頁に続く

(54)【発明の名称】グルカゴンおよびＧＬＰ－１受容体のコアゴニスト

(57)【要約】
グルカゴンのペプチド類似体を記載する。これは、ジペプチジルペプチダーゼＩＶ（ＤＰＰ－ＩＶ）による切断および不活性化に対して抵抗性となるように、ならびに該ペプチド類似体のインビボ半減期が増加する一方で、グルカゴン様ペプチド１（ＧＬＰ－１）受容体およびグルカゴン（ＧＣＧ）受容体における比較的バランスのとれたアゴニスト活性を該ペプチド類似体が有することが可能となるように修飾されている。代謝障害、例えば糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）および肥満の治療のための、そのようなＧＬＰ－１受容体／ＧＣＧ受容体コアゴニストの使用も記載する。
【選択図】図１

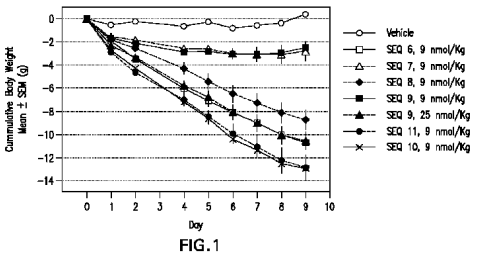


FIG.1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
アミノ酸配列
$HX_2QGTX_6TSDX_{10}SX_{12}YLX_{15}X_{16}RX_{18}AQDFVQWLX_{27}DT$（配列番号２０）
を含むペプチドであって、ここで、
X_2はＤ－セリン、Ｌ－アラニン、α－アミノイソ酪酸（Ａｉｂ）または１－アミノ－シクロブタンカルボン酸である；
X_6はＬ－フェニルアラニン、パラ－フルオロフェニルアラニンまたはトレオ－β－フェニルセリンである；
X_{10}はＬ－リジンまたはパラ－アミノメチルフェニルアラニンである；
X_{12}はＬ－リジンまたはＬ－ロイシンである；
X_{15}はＬ－グルタミン酸、Ｌ－ロイシンまたはＬ－アスパラギン酸である；
X_{16}はＬ－アラニン、Ａｉｂ、Ｌ－グルタミン酸またはＬ－バリンである；
X_{18}はＬ－アラニンまたはＬ－アルギニンである；
X_{27}はＬ－ロイシン、メチオニンスルホンまたはＬ－ノルロイシンである；
１０位のアミノ酸はガンマ－グルタミン酸（γＥ）スペーサーもしくはガンマ－グルタミン酸－ガンマ－グルタミン酸ジペプチド（γＥγＥ）スペーサーによりパルミトイル基に結合している；および
該ペプチドは、保護基を含んでいてもよく、該保護基は、存在する場合には、該ペプチドのＣ末端カルボキシ基に結合している；ただし、該ペプチドは配列番号２１のアミノ酸配列を有さない、ペプチド。
【請求項２】
該ペプチドは配列番号７、８、９、１０、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８または１９のアミノ酸配列を有する、請求項１記載のペプチド。
【請求項３】
該ペプチドはグルカゴン受容体およびＧＬＰ－１受容体のコアゴニストであり、約０．８８～約１．２５、約０．９０～約１．２５、約０．９０～約１．１０、約０．９０～約１．００、または約１．０±０．１２の、ＧＬＰ－１受容体におけるEC_{50}に対するグルカゴン受容体におけるEC_{50}の比を有する、請求項１記載のペプチド。
【請求項４】
該ペプチドはグルカゴン受容体およびＧＬＰ－１受容体のコアゴニストであり、０．８８、０．８９、０．９０、０．９１、０．９２、０．９３、０．９４、０．９５、０．９６、０．９７、０．９８、０．９９、１．００、１．０１、１．０２、１．０３、１．０４、１．０５、１．０６、１．０７、１．０８、１．０９または１．１０の、ＧＬＰ－１受容体におけるEC_{50}に対するグルカゴン受容体におけるEC_{50}の比を有する、請求項１記載のペプチド。
【請求項５】
アミノ酸配列
$HX_2QGTX_6TSDX_{10}SX_{12}YLX_{15}X_{16}RX_{18}AQDFVQWLX_{27}DT$（配列番号２０）
を有するペプチドと医薬上許容される担体とを含む組成物であって、ここで、
X_2はＤ－セリン、Ｌ－アラニン、α－アミノイソ酪酸（Ａｉｂ）または１－アミノ－シクロブタンカルボン酸である；
X_6はＬ－フェニルアラニン、パラ－フルオロフェニルアラニンまたはトレオ－β－フェニルセリンである；
X_{10}はＬ－リジンまたはパラ－アミノメチルフェニルアラニンである；
X_{12}はＬ－リジンまたはＬ－ロイシンである；
X_{15}はＬ－グルタミン酸、Ｌ－ロイシンまたはＬ－アスパラギン酸である；
X_{16}はＬ－アラニン、Ａｉｂ、Ｌ－グルタミン酸またはＬ－バリンである；

X_{18}はＬ－アラニンまたはＬ－アルギニンである；
X_{27}はＬ－ロイシン、メチオニンスルホンまたはＬ－ノルロイシンである；
１０位のアミノ酸はガンマ－グルタミン酸（γＥ）スペーサーもしくはガンマ－グルタミン酸－ガンマ－グルタミン酸ジペプチド（γＥγＥ）スペーサーによりパルミトイル基に結合している；および
該ペプチドは、保護基を含んでいてもよく、該保護基は、存在する場合には、該ペプチドのＣ末端カルボキシ基に結合している；ただし、該ペプチドは配列番号２１のアミノ酸配列を有さない、組成物。

【請求項６】
該ペプチドは配列番号７、８、９、１０、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８または１９のアミノ酸配列を有する、請求項５記載の組成物。

【請求項７】
該ペプチドはグルカゴン受容体およびＧＬＰ－１受容体のコアゴニストであり、約０．８８～約１．２５、約０．９０～約１．２５、約０．９０～約１．１０、約０．９０～約１．００、または約１．０±０．１２の、ＧＬＰ－１受容体におけるEC_{50}に対するグルカゴン受容体におけるEC_{50}の比を有する、請求項５記載の組成物。

【請求項８】
該ペプチドはグルカゴン受容体およびＧＬＰ－１受容体のコアゴニストであり、０．８８、０．８９、０．９０、０．９１、０．９２、０．９３、０．９４、０．９５、０．９６、０．９７、０．９８、０．９９、１．００、１．０１、１．０２、１．０３、１．０４、１．０５、１．０６、１．０７、１．０８、１．０９または１．１０の、ＧＬＰ－１受容体におけるEC_{50}に対するグルカゴン受容体におけるEC_{50}の比を有する、請求項５記載の組成物。

【請求項９】
２位のＬ－セリンがＤ－セリンで置換されており、１０位のチロシンが、（ｉ）ガンマ－グルタミン酸スペーサーもしくはガンマ－グルタミン酸－ガンマ－グルタミン酸ジペプチドスペーサーによりパルミトイル基に結合したＬ－リジン、または（ｉｉ）ガンマ－グルタミン酸（γＥ）スペーサーもしくはガンマ－グルタミン酸－ガンマ－グルタミン酸ジペプチド（γＥγＥ）スペーサーによりパルミトイル基に結合したパラ－アミノメチルフェニルアラニンで置換されている、配列番号１に示されているアミノ酸配列を有する天然ヒトグルカゴンのアミノ酸配列、および６個までの追加的なアミノ酸置換を含むペプチドであって、ここで、該ペプチドはグルカゴン受容体およびＧＬＰ－１受容体のコアゴニストであり、約０．８８～約１．２５、約０．９０～約１．２５、約０．９０～約１．１０、約０．９０～約１．００、または約１．０±０．１２の、ＧＬＰ－１受容体におけるEC_{50}に対するグルカゴン受容体におけるEC_{50}の比を有し、該ペプチドは、保護基を含んでいてもよく、該保護基は、存在する場合には、該ペプチドのＣ末端カルボキシ基に結合している、ペプチド。

【請求項１０】
１６位のセリンがＬ－アラニンで置換されている、請求項９記載のペプチド。

【請求項１１】
１８位のアルギニンがＬ－アラニンで置換されている、請求項９記載のペプチド。

【請求項１２】
２７位のメチオニンがＬ－ロイシンで置換されている、請求項９記載のペプチド。

【請求項１３】
２８位のアスパラギンがＬ－アスパラギン酸で置換されている、請求項９記載のペプチド。

【請求項１４】
１６位のセリンがＬ－アラニンで置換されており、１８位のアルギニンがＬ－アラニンで置換されており、２７位のメチオニンがＬ－ロイシンで置換されており、２８位のアスパラギンがＬ－アスパラギン酸で置換されている、請求項９記載のペプチド。

【請求項１５】
（ｉ）２位のＬ－セリンがＤ－セリンで置換されており、１０位のチロシンが、（ｉ）ガンマ－グルタミン酸（γＥ）スペーサーもしくはガンマ－グルタミン酸－ガンマ－グルタミン酸ジペプチド（γＥγＥ）スペーサーによりパルミトイル基に結合したＬ－リジン、または（ｉｉ）ガンマ－グルタミン酸スペーサーもしくはガンマ－グルタミン酸－ガンマ－グルタミン酸ジペプチドスペーサーによりパルミトイル基に結合したパラ－アミノメチルフェニルアラニンで置換されている、配列番号１に示されているアミノ酸配列、および６個までの追加的なアミノ酸置換を有する天然ヒトグルカゴンのアミノ酸配列と、（ｉｉ）医薬上許容される担体とを含む組成物であって、ここで、該ペプチドはグルカゴン受容体およびＧＬＰ－１受容体のコアゴニストであり、約０．８８～約１．２５、約０．９０～約１．２５、約０．９０～約１．１０、約０．９０～約１．００、または約１．０±０．１２の、ＧＬＰ－１受容体におけるEC_{50}に対するグルカゴン受容体におけるEC_{50}の比を有し、該ペプチドは、保護基を含んでいてもよく、該保護基は、存在する場合には、該ペプチドのＣ末端カルボキシ基に結合している、組成物。
【請求項１６】
該ペプチドの１６位のセリンがＬ－アラニンで置換されている、請求項１５記載の組成物。
【請求項１７】
該ペプチドの１８位のアルギニンがＬ－アラニンで置換されている、請求項１５記載の組成物。
【請求項１８】
該ペプチドの２７位のメチオニンがＬ－ロイシンで置換されている、請求項１５記載の組成物。
【請求項１９】
該ペプチドの２８位のアスパラギンがＬ－アスパラギン酸で置換されている、請求項１５記載の組成物。
【請求項２０】
該ペプチドの１６位のセリンがＬ－アラニンで置換されており、該ペプチドの１８位のアルギニンがＬ－アラニンで置換されており、該ペプチドの２７位のメチオニンがＬ－ロイシンで置換されており、該ペプチドの２８位のアスパラギンがＬ－アスパラギン酸で置換されている、請求項１５記載の組成物。
【請求項２１】
患者または個体における代謝疾患を治療するために請求項１、２、３、４、９、１０、１１、１２、１３または１４記載のペプチドの有効量を患者または個体に投与することを含む、代謝疾患に対する患者または個体の治療方法。
【請求項２２】
代謝疾患が糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）または肥満である、請求項２１記載の方法。
【請求項２３】
患者または個体における代謝疾患を治療するために請求項５、６、７、８、１５、１６、１７、１８、１９または２０記載の組成物の有効量を患者または個体に投与することを含む、代謝疾患に対する患者または個体の治療方法。
【請求項２４】
代謝疾患が糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）または肥満である、請求項２３記載の方法。
【請求項２５】
糖尿病がＩ型糖尿病、ＩＩ型糖尿病または妊娠糖尿病である、請求項２２または２４記載の方法。
【請求項２６】
代謝疾患の治療用の医薬の製造のための、請求項１、２、３または４記載のペプチドの

使用。
【請求項２７】
代謝疾患が糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）または肥満である、請求項２６記載の使用。
【請求項２８】
糖尿病がＩ型糖尿病、ＩＩ型糖尿病または妊娠糖尿病である、請求項２７記載の使用。
【請求項２９】
代謝疾患の治療用の医薬の製造のための、請求項５、６、７または８記載の組成物の使用。
【請求項３０】
代謝疾患が糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）または肥満である、請求項２９記載の使用。
【請求項３１】
糖尿病がＩ型糖尿病、ＩＩ型糖尿病または妊娠糖尿病である、請求項３０記載の使用。
【請求項３２】
代謝疾患の治療用の医薬の製造のための、請求項９、１０、１１、１２、１３または１４記載のペプチドの使用。
【請求項３３】
代謝疾患が糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）または肥満である、請求項３２記載の使用。
【請求項３４】
糖尿病がＩ型糖尿病、ＩＩ型糖尿病または妊娠糖尿病である、請求項３３記載の使用。
【請求項３５】
代謝疾患の治療用の医薬の製造のための、請求項１５、１６、１７、１８、１９または２０記載の組成物の使用。
【請求項３６】
代謝疾患が糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）または肥満である、請求項３５記載の使用。
【請求項３７】
糖尿病がＩ型糖尿病、ＩＩ型糖尿病または妊娠糖尿病である、請求項３６記載の使用。
【請求項３８】
請求項５、６、７、８、１５、１６、１７、１８、１９または２０記載のペプチドを含む組成物の有効量を患者または個体に投与し、インスリンまたはインスリン類似体を含む組成物の有効量を患者または個体に投与して、患者または個体における代謝疾患を治療することを含む、患者または個体における代謝疾患の治療方法。
【請求項３９】
インスリンまたはインスリン類似体を含む組成物を投与する時点より前の時点で、該ペプチドを含む組成物を投与する、請求項３８記載の方法。
【請求項４０】
該ペプチドを含む組成物を投与する時点より前の時点で、インスリンまたはインスリン類似体を含む組成物を投与する、請求項３８記載の方法。
【請求項４１】
インスリンまたはインスリン類似体を含む組成物を投与するのと同時に、該ペプチドを含む組成物を投与する、請求項３８記載の方法。
【請求項４２】
インスリン類似体がインスリン・デテミル（ｄｅｔｅｍｉｒ）、インスリン・グラルギン（ｇｌａｒｇｉｎｅ）、インスリン・レベミル（ｌｅｖｅｍｉｒ）、インスリン・グルリシン（ｇｌｕｌｉｓｉｎｅ）またはインスリン・リスプロ（ｌｉｓｐｒｏ）である、請求項３８記載の方法。
【請求項４３】

代謝疾患が糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）または肥満である、請求項３８記載の使用。
【請求項４４】
糖尿病がＩ型糖尿病、ＩＩ型糖尿病または妊娠糖尿病である、請求項４３記載の使用。
【請求項４５】
請求項１、２、３、４、９、１０、１１、１２、１３または１４記載のペプチド、インスリンまたはインスリン類似体および医薬上許容される担体を含む組成物。
【請求項４６】
請求項１、２、３、４、９、１０、１１、１２、１３または１４記載のペプチド、インスリンまたはインスリン類似体および医薬上許容される担体を含む組成物の、代謝疾患の治療のための使用。
【請求項４７】
代謝疾患が糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）または肥満である、請求項４６記載の使用。
【請求項４８】
糖尿病がＩ型糖尿病、ＩＩ型糖尿病または妊娠糖尿病である、請求項４７記載の使用。
【請求項４９】
請求項１、２、３、４、９、１０、１１、１２、１３または１４記載のペプチド、インスリンまたはインスリン類似体および医薬上許容される担体を含む組成物の、代謝疾患の治療用の医薬の製造のための使用。
【請求項５０】
代謝疾患が糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）または肥満である、請求項４９記載の使用。
【請求項５１】
糖尿病がＩ型糖尿病、ＩＩ型糖尿病または妊娠糖尿病である、請求項５０記載の使用。
【請求項５２】
アミノ酸配列
$HX_2QGTX_6TSDX_{10}SX_{12}YLX_{15}X_{16}RX_{18}AQDFVQWLX_{27}DT$（配列番号２０）
からなるペプチドであって、ここで、
X_2はＤ－セリン、Ｌ－アラニン、α－アミノイソ酪酸（Ａｉｂ）または１－アミノ－シクロブタンカルボン酸である；
X_6はＬ－フェニルアラニン、パラ－フルオロフェニルアラニンまたはトレオ－β－フェニルセリンである；
X_{10}はＬ－リジンまたはパラ－アミノメチルフェニルアラニンである；
X_{12}はＬ－リジンまたはＬ－ロイシンである；
X_{15}はＬ－グルタミン酸、Ｌ－ロイシンまたはＬ－アスパラギン酸である；
X_{16}はＬ－アラニン、Ａｉｂ、Ｌ－グルタミン酸またはＬ－バリンである；
X_{18}はＬ－アラニンまたはＬ－アルギニンである；
X_{27}はＬ－ロイシン、メチオニンスルホンまたはＬ－ノルロイシンである；
１０位のアミノ酸はガンマ－グルタミン酸（γＥ）スペーサーもしくはガンマ－グルタミン酸－ガンマ－グルタミン酸ジペプチド（γＥγＥ）スペーサーによりパルミトイル基に結合している；および
該ペプチドは、保護基を含んでいてもよく、該保護基は、存在する場合には、該ペプチドのＣ末端カルボキシ基に結合している；ただし、該ペプチドは配列番号２１のアミノ酸配列を有さない、ペプチド。
【請求項５３】
該ペプチドは配列番号７、８、９、１０、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８または１９のアミノ酸配列を有する、請求項５２記載のペプチド。
【請求項５４】

該ペプチドはグルカゴン受容体およびＧＬＰ－１受容体のコアゴニストであり、約０．８８～約１．２５、約０．９０～約１．２５、約０．９０～約１．１０、約０．９０～約１．００、または約１．０±０．１２の、ＧＬＰ－１受容体におけるEC_{50}に対するグルカゴン受容体におけるEC_{50}の比を有する、請求項５２記載のペプチド。

【請求項５５】

該ペプチドはグルカゴン受容体およびＧＬＰ－１受容体のコアゴニストであり、０．８８、０．８９、０．９０、０．９１、０．９２、０．９３、０．９４、０．９５、０．９６、０．９７、０．９８、０．９９、１．００、１．０１、１．０２、１．０３、１．０４、１．０５、１．０６、１．０７、１．０８、１．０９または１．１０の、ＧＬＰ－１受容体におけるEC_{50}に対するグルカゴン受容体におけるEC_{50}の比を有する、請求項５２記載のペプチド。

【請求項５６】

アミノ酸配列

$HX_2QGTX_6TSDX_{10}SX_{12}YLX_{15}X_{16}RX_{18}AQDFVQWLX_{27}DT$（配列番号２０）

を有するペプチドと医薬上許容される担体とを含む組成物であって、ここで、

X_2はＤ－セリン、Ｌ－アラニン、α－アミノイソ酪酸（Ａｉｂ）または１－アミノ－シクロブタンカルボン酸である；

X_6はＬ－フェニルアラニン、パラ－フルオロフェニルアラニンまたはトレオ－β－フェニルセリンである；

X_{10}はＬ－リジンまたはパラ－アミノメチルフェニルアラニンである；

X_{12}はＬ－リジンまたはＬ－ロイシンである；

X_{15}はＬ－グルタミン酸、Ｌ－ロイシンまたはＬ－アスパラギン酸である；

X_{16}はＬ－アラニン、Ａｉｂ、Ｌ－グルタミン酸またはＬ－バリンである；

X_{18}はＬ－アラニンまたはＬ－アルギニンである；

X_{27}はＬ－ロイシン、メチオニンスルホンまたはＬ－ノルロイシンである；

１０位のアミノ酸はガンマ－グルタミン酸（γＥ）スペーサーもしくはガンマ－グルタミン酸－ガンマ－グルタミン酸ジペプチド（γＥγＥ）スペーサーによりパルミトイル基に結合している；および

該ペプチドは、保護基を含んでいてもよく、該保護基は、存在する場合には、該ペプチドのＣ末端カルボキシ基に結合している；ただし、該ペプチドは配列番号２１のアミノ酸配列を有さない、組成物。

【請求項５７】

該ペプチドは配列番号７、８、９、１０、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８または１９のアミノ酸配列を有する、請求項５６記載の組成物。

【請求項５８】

該ペプチドはグルカゴン受容体およびＧＬＰ－１受容体のコアゴニストであり、約０．８８～約１．２５、約０．９０～約１．２５、約０．９０～約１．１０、約０．９０～約１．００、または約１．０±０．１２の、ＧＬＰ－１受容体におけるEC_{50}に対するグルカゴン受容体におけるEC_{50}の比を有する、請求項５６記載の組成物。

【請求項５９】

該ペプチドはグルカゴン受容体およびＧＬＰ－１受容体のコアゴニストであり、０．８８、０．８９、０．９０、０．９１、０．９２、０．９３、０．９４、０．９５、０．９６、０．９７、０．９８、０．９９、１．００、１．０１、１．０２、１．０３、１．０４、１．０５、１．０６、１．０７、１．０８、１．０９または１．１０の、ＧＬＰ－１受容体におけるEC_{50}に対するグルカゴン受容体におけるEC_{50}の比を有する、請求項５６記載の組成物。

【請求項６０】

２位のＬ－セリンがＤ－セリンで置換されており、１０位のチロシンが、（ｉ）ガンマ－グルタミン酸（γＥ）スペーサーもしくはガンマ－グルタミン酸－ガンマ－グルタミン

酸ジペプチド（γＥγＥ）スペーサーによりパルミトイル基に結合したＬ－リジン、または（ｉｉ）ガンマ－グルタミン酸スペーサーもしくはガンマ－グルタミン酸－ガンマ－グルタミン酸ジペプチドスペーサーによりパルミトイル基に結合したパラ－アミノメチルフェニルアラニンで置換されている、配列番号１に示されているアミノ酸配列を有する天然ヒトグルカゴンのアミノ酸配列、および６個までの追加的なアミノ酸置換を含むペプチドであって、ここで、該ペプチドはグルカゴン受容体およびＧＬＰ－１受容体のコアゴニストであり、約０．８８～約１．２５、約０．９０～約１．２５、約０．９０～約１．１０、約０．９０～約１．００、または約１．０±０．１２の、ＧＬＰ－１受容体におけるEC_{50}に対するグルカゴン受容体におけるEC_{50}の比を有し、該ペプチドは、保護基を含んでいてもよく、該保護基は、存在する場合には、該ペプチドのＣ末端カルボキシ基に結合している、ペプチド。

【請求項６１】
１６位のセリンがＬ－アラニンで置換されている、請求項６０記載のペプチド。

【請求項６２】
１８位のアルギニンがＬ－アラニンで置換されている、請求項６０記載のペプチド。

【請求項６３】
２７位のメチオニンがＬ－ロイシンで置換されている、請求項６０記載のペプチド。

【請求項６４】
２８位のアスパラギンがＬ－アスパラギン酸で置換されている、請求項６０記載のペプチド。

【請求項６５】
１６位のセリンがＬ－アラニンで置換されており、１８位のアルギニンがＬ－アラニンで置換されており、２７位のメチオニンがＬ－ロイシンで置換されており、２８位のアスパラギンがＬ－アスパラギン酸で置換されている、請求項６０記載のペプチド。

【請求項６６】
２位のＬ－セリンがＤ－セリンで置換されており、１０位のチロシンが、（ｉ）ガンマ－グルタミン酸（γＥ）スペーサーもしくはガンマ－グルタミン酸－ガンマ－グルタミン酸ジペプチド（γＥγＥ）スペーサーによりパルミトイル基に結合したＬ－リジン、または（ｉｉ）ガンマ－グルタミン酸（γＥ）スペーサーもしくはガンマ－グルタミン酸－ガンマ－グルタミン酸ジペプチド（γＥγＥ）スペーサーによりパルミトイル基に結合したパラ－アミノメチルフェニルアラニンで置換されている、配列番号１に示されているアミノ酸配列を有する天然ヒトグルカゴンのアミノ酸配列、および６個までの追加的なアミノ酸置換、（ｉｉ）医薬上許容される担体とを含む組成物であって、ここで、該ペプチドはグルカゴン受容体およびＧＬＰ－１受容体のコアゴニストであり、約０．８８～約１．２５、約０．９０～約１．２５、約０．９０～約１．１０、約０．９０～約１．００、または約１．０±０．１２の、ＧＬＰ－１受容体におけるEC_{50}に対するグルカゴン受容体におけるEC_{50}の比を有し、該ペプチドは、保護基を含んでいてもよく、該保護基は、存在する場合には、該ペプチドのＣ末端カルボキシ基に結合している、組成物。

【請求項６７】
該ペプチドの１６位のセリンがＬ－アラニンで置換されている、請求項６６記載の組成物。

【請求項６８】
該ペプチドの１８位のアルギニンがＬ－アラニンで置換されている、請求項６６記載の組成物。

【請求項６９】
該ペプチドの２７位のメチオニンがＬ－ロイシンで置換されている、請求項６６記載の組成物。

【請求項７０】
該ペプチドの２８位のアスパラギンがＬ－アスパラギン酸で置換されている、請求項６６記載の組成物。

【請求項７１】
該ペプチドの１６位のセリンがＬ－アラニンで置換されており、該ペプチドの１８位のアルギニンがＬ－アラニンで置換されており、該ペプチドの２７位のメチオニンがＬ－ロイシンで置換されており、該ペプチドの２８位のアスパラギンがＬ－アスパラギン酸で置換されている、請求項６６記載の組成物。
【請求項７２】
患者または個体における代謝疾患を治療するために請求項５２、５３、５４、５５、５６、６０、６１、６２、６３、６４または６５記載のペプチドの有効量を患者または個体に投与することを含む、代謝疾患に対する患者または個体の治療方法。
【請求項７３】
代謝疾患が糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）または肥満である、請求項７２記載の方法。
【請求項７４】
患者または個体における代謝疾患を治療するために請求項５６、５７、５８、５９、６６、６７、６８、６９、７０または７１記載の組成物の有効量を患者または個体に投与することを含む、代謝疾患に対する患者または個体の治療方法。
【請求項７５】
代謝疾患が糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）または肥満である、請求項７４記載の方法。
【請求項７６】
糖尿病がＩ型糖尿病、ＩＩ型糖尿病または妊娠糖尿病である、請求項７２または７４記載の方法。
【請求項７７】
代謝疾患の治療用の医薬の製造のための、請求項５２、５３、５４または５５記載のペプチドの使用。
【請求項７８】
代謝疾患が糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）または肥満である、請求項７７記載の使用。
【請求項７９】
糖尿病がＩ型糖尿病、ＩＩ型糖尿病または妊娠糖尿病である、請求項７８記載の使用。
【請求項８０】
代謝疾患の治療用の医薬の製造のための、請求項５６、５７、５８または５９記載の組成物の使用。
【請求項８１】
代謝疾患が糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）または肥満である、請求項８０記載の使用。
【請求項８２】
糖尿病がＩ型糖尿病、ＩＩ型糖尿病または妊娠糖尿病である、請求項８１記載の使用。
【請求項８３】
代謝疾患の治療用の医薬の製造のための、請求項６０、６１、６２、６３、６４または６５記載のペプチドの使用。
【請求項８４】
代謝疾患が糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）または肥満である、請求項８３記載の使用。
【請求項８５】
糖尿病がＩ型糖尿病、ＩＩ型糖尿病または妊娠糖尿病である、請求項８４記載の使用。
【請求項８６】
代謝疾患の治療用の医薬の製造のための、請求項６６、６７、６８、６９、７０または７１記載の組成物の使用。
【請求項８７】

代謝疾患が糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）または肥満である、請求項８６記載の使用。
【請求項８８】
糖尿病がＩ型糖尿病、ＩＩ型糖尿病または妊娠糖尿病である、請求項８７記載の使用。
【請求項８９】
請求項５６、５７、５８、５９、６６、６７、６８、６９、７０または７１記載のペプチドを含む組成物の有効量を患者または個体に投与し、インスリンまたはインスリン類似体を含む組成物の有効量を患者または個体に投与して、患者または個体における代謝疾患を治療することを含む、患者または個体における代謝疾患の治療方法。
【請求項９０】
インスリンまたはインスリン類似体を含む組成物を投与する時点より前の時点で、該ペプチドを含む組成物を投与する、請求項８９記載の方法。
【請求項９１】
該ペプチドを含む組成物を投与する時点より前の時点で、インスリンまたはインスリン類似体を含む組成物を投与する、請求項８９記載の方法。
【請求項９２】
インスリンまたはインスリン類似体を含む組成物を投与するのと同時に、該ペプチドを含む組成物を投与する、請求項８９記載の方法。
【請求項９３】
インスリン類似体がインスリン・デテミル（ｄｅｔｅｍｉｒ）、インスリン・グラルギン（ｇｌａｒｇｉｎｅ）、インスリン・レベミル（ｌｅｖｅｍｉｒ）、インスリン・グルリシン（ｇｌｕｌｉｓｉｎｅ）またはインスリン・リスプロ（ｌｉｓｐｒｏ）である、請求項８９記載の方法。
【請求項９４】
代謝疾患が糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）または肥満である、請求項８９記載の使用。
【請求項９５】
糖尿病がＩ型糖尿病、ＩＩ型糖尿病または妊娠糖尿病である、請求項９４記載の使用。
【請求項９６】
請求項５２、５３、５４、５５、５６、６０、６１、６２、６３、６４または６５記載のペプチド、インスリンまたはインスリン類似体および医薬上許容される担体を含む組成物。
【請求項９７】
請求項５２、５３、５４、５５、５６、６０、６１、６２、６３、６４または６５記載のペプチド、インスリンまたはインスリン類似体および医薬上許容される担体を含む組成物の、代謝疾患の治療のための使用。
【請求項９８】
代謝疾患が糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）または肥満である、請求項９７記載の使用。
【請求項９９】
糖尿病がＩ型糖尿病、ＩＩ型糖尿病または妊娠糖尿病である、請求項９８記載の使用。
【請求項１００】
請求項５２、５３、５４、５５、５６、６０、６１、６２、６３、６４または６５記載のペプチド、インスリンまたはインスリン類似体および医薬上許容される担体を含む組成物の、代謝疾患の治療用の医薬の製造のための使用。
【請求項１０１】
代謝疾患が糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）または肥満である、請求項１００記載の使用。
【請求項１０２】
糖尿病がＩ型糖尿病、ＩＩ型糖尿病または妊娠糖尿病である、請求項１０１記載の使用

。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明はグルカゴンのペプチド類似体に関するものであり、該ペプチド類似体は、ジペプチジルペプチダーゼＩＶ（ＤＰＰ－ＩＶ）による切断および不活性化に対して抵抗性となるように、ならびに該ペプチド類似体のインビボ半減期が増加する一方で、グルカゴン様ペプチド１（ＧＬＰ－１）受容体およびグルカゴン（ＧＣＧ）受容体における比較的バランスのとれたアゴニスト活性を該ペプチド類似体が有することが可能となるように修飾されている。本発明はまた、代謝障害、例えば糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）および肥満の治療のための、そのようなＧＬＰ－１受容体／ＧＣＧ受容体コアゴニストの使用に関する。
【背景技術】
【０００２】
プレプログルカゴンは１５８アミノ酸の前駆体ポリペプチドであり、これは種々の組織においてプロセシングされて、グルコース恒常性、インスリン分泌、胃内容排出、および腸成長ならびに食物摂取の調節を含む多種多様な生理的機能に関与する多数の異なるプログルカゴン由来ペプチド、例えばグルカゴン、グルカゴン様ペプチド－１（ＧＬＰ－１）、グルカゴン様ペプチド－２（ＧＬＰ－２）およびオキシントモジュリン（ＯＸＭ）となる。グルカゴンは、プレプログルカゴンのアミノ酸３３～６１に対応する２９アミノ酸のペプチドであり、一方、ＧＬＰ－１は、プレプログルカゴンのアミノ酸７２～１０８に対応する３７アミノ酸のペプチドとして産生される。ＧＬＰ－１（７－３６）アミドまたはＧＬＰ－１（７－３７）酸は、ＧＬＰ－１受容体において実質的に同等の活性を示す、ＧＬＰ－１の生物学的に強力な形態である。
【０００３】
低血糖時、血糖値が正常値未満に低下すると、グルカゴンは肝臓にシグナルを伝達して、グリコーゲンを分解させ、グルコースを放出させて、血液グルコースレベル（血糖値）を正常レベルまで上昇させる。低血糖は、糖尿病による高血糖（グルコースレベルの上昇）を示す患者におけるインスリン治療の一般的な副作用である。したがって、グルコース調節におけるグルカゴンの最も良く認識されている役割は、インスリンの作用を相殺し、血液グルコースレベルを維持することである。
【０００４】
ＧＬＰ－１はグルカゴンとは異なる生物活性を有する。その作用には、インスリンの合成および分泌の刺激、グルカゴン分泌の抑制、ならびに食物摂取の抑制が含まれる。ＧＬＰ－１は糖尿病における高血糖を軽減することが示されている。エキセンジン（Ｅｘｅｎｄｉｎ）－４は、ＧＬＰ－１に対して約５０％のアミノ酸同一性を有するトカゲ毒由来のペプチドであり、ＧＬＰ－１受容体を活性化し、同様に、糖尿病における高血糖を軽減することが示されている。
【０００５】
ＧＬＰ－１およびエキセンジン－４は食物摂取を低減し、体重減少を促進させるという証拠も存在し、これは、糖尿病に有益なだけでなく肥満患者にも有益な効果である。肥満患者は糖尿病、高血圧、高脂血症、心血管疾患および筋骨格疾患のリスクがより高い。
【０００６】
グルカゴンは、グリコーゲン分解および糖新生の刺激により血液グルコースを増加させる急性能力に関して十分に認識されているＧＬＰ－１に構造的に関連したペプチドホルモンである（Ｊｉａｎｇ　＆　Ｚｈａｎｇ，Ａｍ．Ｊ．Ｐｈｙｓｉｏ．ｌ　Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．Ｍｅｔａｂ．２８４：Ｅ６７１－Ｅ６７８（２００３））。それほど十分には認識されていないものとしては、熱生成、満腹感、脂肪分解、脂肪酸酸化およびケトン生成の増強により特徴づけられるグルカゴンの薬理作用の慢性効果が挙げられる（Ｈａｂｅｇｇｅｒら，Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．６：６８９－６９７（２０１０））

。グルカゴンの反復投与は、体重減少を伴って、げっ歯類の代謝の改善をもたらすことが、数十年前に最初に報告された（Ｓａｌｔｅｒ，Ａｍ．Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｎｕｔｒ．８：５３５－５３９（１９６０））。それにもかかわらず、特にＴ２ＤＭのようなインスリン抵抗性状態における高血糖の固有のリスクは、これらの観察をヒトでの研究に移行させることを複雑にしている。

【０００７】

ホルモンであるオキシントモジュリン（ＯＸＭ，グルカゴン－３７）は、腸および中枢神経系（ＣＮＳ）においてプロセシングされるプレプログルカゴンの翻訳後産物であり、食物摂取に応答して腸内のＬ細胞から分泌される。１９８３年に発見されたＯＸＭは食物摂取およびエネルギー消費の調節に関連づけられている（Ｊａｒｒｏｕｓｅら，Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．１１５：１０２－１０５（１９８４）；Ｓｃｈｊｏｌｄａｇｅｒら，Ｅｕｒ．Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．，１８：４９９－５０３（１９８８））。ラットにおけるＯＸＭの中枢または末梢投与は、胃内容排出に対する最小の効果を伴って、短期的な食物摂取の減少をもたらす（Ｄａｋｉｎら，Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌｏｇｙ，１４２：４２４４－４２５０（２００１），Ｄａｋｉｎら，Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌｏｇｙ，１４５：２６８７－２６９５（２００４））。ラットにおけるＯＸＭの反復的な脳室内投与は、ペアフィード動物と比較して、深部体温の上昇および体重減少をもたらし、これはカロリー摂取およびカロリー消費の両方に対する効果を示唆している（Ｄａｋｉｎら，Ａｍ．Ｊ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．Ｍｅｔａｂ．，２８３：Ｅ１１７３－Ｅ１１７７（２００２））。

【０００８】

関連研究において、ＯＸＭの末梢投与は絶食誘発性食物摂取および暗期食物摂取の両方を用量依存的に抑制したが、ＧＬＰ－１とは異なり、胃内容排出には影響を及ぼさなかった。ＯＸＭはまた、空腹時グレリンのレベルを低減し、ｃ－ｆｏｓ免疫反応性（弓状核（ＡＲＣ）におけるもの）を増強した。ＯＸＭの７日間の反復ＩＰ投与はラットにおける体重増加率および肥満率の低減をもたらした（Ｄａｋｉｎら，Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌｏｇｙ，１４５：２６８７－２６９５（２００４）を参照されたい）。

【０００９】

マウスにおけるＯＸＭの作用の研究は、ＯＸＭはグルカゴン（ＧＣＧ）およびＧＬＰ－１の両方の受容体を活性化しうるが、ＯＸＭの食欲抑制作用はＧＬＰ－１受容体のみを要するに過ぎないことを示している。なぜなら、ｉｃｖ　ＯＸＭはグルカゴン受容体ノックアウトマウスにおける食物摂取を抑制するからである。一方、ＯＸＭの食欲抑制作用はＧＬＰ－１受容体ノックアウトマウスには全く存在しない。更に、エキセンジン－４はマウスにおけるエネルギー消費を調節するが、ＯＸＭはそうではない。したがって、ＯＸＭは、薬理学的濃度で使用された場合、ＧＬＰ－１受容体における弱いアゴニストであるらしい（Ｂａｇｇｉｏら，Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌ．１２７：５４６－５８（２００４）を参照されたい）。また、ＯＸＭは、高脂肪食が与えられたマウスにおけるグルコース不耐性を改善し（Ｄａｋｉｎら，Ａｍ．Ｊ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．Ｍｅｔａｂ．２９４：Ｅ１４２－Ｅ１４７（２００８））、ＧＬＰ－１受容体には無関係にマウスにおける内因性心拍数を増加させることが判明した（Ｓｏｗｄｅｎら，Ａｍ．Ｊ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．Ｒｅｇｕｌ．Ｉｎｔｅｇｒ．Ｃｏｍｐ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．２９２：Ｒ９６２－Ｒ９７０（２００７））。また、ＯＸＭはＧＬＰ－１受容体ベーターアレスチンのリクルートメントおよびシグナリング（Ｇアルファを介したもの）に差次的に影響を及ぼし（Ｊｏｒｇｅｎｓｅｎら，Ｊ．Ｐｈａｒｍａ．Ｅｘｐ．Ｔｈｅｒａｐｅｕｔ．３２２：１４８－１５４（２００７））、ＯＸＭの末梢注射後の視床下部ニューロン活性化に差次的に影響を及ぼすことが示されている（Ｃｈｏｕｄｈｒｉら，Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍｕｎ．３５０：２９８－３０６（２００６））。

【００１０】

ヒトにおいては、正常体重の健常被験者におけるＯＸＭの１回の９０分間の静脈内注入はビュッフェ食における食物摂取および空腹スコアを約１９％低減した。累積的な１２時

間のカロリー摂取は約１１％減少し、悪心または食物の嗜好性の変化は報告されていない（Ｃｏｈｅｎら，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．Ｍｅｔａｂ．，８８：４６９６－４７０１（２００３）；Ｌｙｋｋｅｇａａｒｄら，ＡＤＡ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ Ｓｅｓｓｉｏｎｓ，Ａｂｓｔｒａｃｔ ＃１５０６－Ｐ（２００３））。その後、肥満健康ボランティア（ＢＭＩ約３３）における４週間にわたるＯＸＭの食前注射は治療初日におけるカロリー摂取の有意な減少をもたらし（約２５％）、これは研究の経過の全体にわたって維持された（４週間後に３５％の減少）（Ｗｙｎｎｅら，Ｄｉａｂｅｔｅｓ ５４：２３９０－２３９５（２００５））。治療された被験者においては、研究終了時に、確固たる体重減少が観察された（１．９％、プラセボ補正）。ＯＸＭの血漿レベルは、注入研究において観察されたものに類似していた（最高濃度約９５０ｐＭ）。ＯＸＭのインビボ安定性（血漿ｔ１／２＜１２分）が低いことにより比較的高い用量が必要とされるにもかかわらず、タキフィラキシーの非存在および軽度かつ一過性の悪心の低い頻度（約３％）は、このホルモンを、ヒトにおける妥当性および魅力的な許容性の両方を伴う少数の肥満標的の１つにする。

【００１１】

ＯＸＭは非常に短い半減期を有し、細胞表面ジペプチジルペプチダーゼＩＶ（ＤＰＰ－ＩＶ）によって迅速に不活性化される（Ｚｈｕら，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７８：２２４１８－２２４２３（２００２））。しかし、ＤＰＰ－ＩＶインヒビターは臨床において体重に対して中立的であり、このことは、ヒトにおいて体重減少を達成するためには超生理学的レベルのＯＸＭ（９００～１０００ｐＭ）が要求されうることを示唆している。ヒトにおいて体重減少を誘導するためのＯＸＭペプチド類似体が公開国際出願番号ＷＯ０３／０２２３０４、ＷＯ２００４／０６２６８５、ＷＯ２００６／１３４３４０およびＷＯ２０１０／０９６０５２の対象となっている。

【００１２】

最近、２つの独立した同時期の論文が、純粋なＧＬＰ１Ｒアゴニストと比較して増強した効力および安全性を有する比較的バランスのとれたＧＬＰ－１受容体／ＧＣＧ受容体コアゴニストの、げっ歯類の肥満の治療における使用を、同時に得られる血糖コントロールの改善と共に報告している（Ｄａｙら，Ｎａｔ．Ｃｈｅｍ．Ｂｉｏｌ．５：７４９－７５７（２００９）；Ｐｏｃａｉら，Ｄｉａｂｅｔｅｓ ５８：２２５８－２２６６（２００９））。それとの関連で重要なのはオキシントモジュリン（ＯＸＭ）に関する研究であり、ＯＸＭはグルカゴンの内因性前駆体であり、食後に空腸－回腸のＬ細胞によりＧＬＰ－１と共に分泌される（Ｈｏｌｓｔ，Ｒｅｇｕｌ．Ｐｅｐｔ．９３：４５－５１（２０００）；Ｄｒｕｃｋｅｒ，Ｎａｔ．Ｃｌｉｎ．Ｐｒａｃｔ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．Ｍｅｔａｂ．１：２２－３１（２００５））。

【００１３】

ＧＬＰ－１受容体およびＧＣＧ受容体における種々の度合の活性を有するように修飾されたグルカゴンペプチド類似体および誘導体が公開国際出願番号ＷＯ２００８／１０１００１７、ＷＯ２００９／１５５２５８、ＷＯ２０１１／０７５３９３、ＷＯ２０１２／１７７４４４およびＷＯ２０１２／１７７４４３に開示されている。開示されているグルカゴンペプチド類似体の幾つかはＧＬＰ－１受容体およびＧＣＧ受容体の両方における活性を有すことがそれらにおいて報告されている。しかし、ＧＬＰ－１受容体およびＧＣＧ受容体における比較的バランスのとれた活性または効力を有するコアゴニストペプチドが尚も必要とされている。

【発明の概要】

【００１４】

発明の簡潔な概要

本発明は、グルカゴン（ＧＣＧ）受容体およびグルカゴン様ペプチド１（ＧＬＰ－１）受容体のアゴニストであるペプチドであって、両方の受容体における比較的バランスのとれた活性または効力を有するペプチドを提供する。天然グルカゴンは、通常、ＧＬＰ－１受容体においては天然ＧＬＰ－１の活性の約１％を有する。しかし、本発明のＧＣＧ受容

体／ＧＬＰ－１受容体コアゴニストペプチドはＧＣＧ受容体およびＧＬＰ－１受容体における比較的バランスのとれた活性または効力を有する。特定の態様においては、該ＧＣＧ受容体／ＧＬＰ－１受容体コアゴニストペプチドはＧＣＧ受容体における約０．０２～約１．０４ｎＭのＥＣ$_{50}$およびＧＬＰ－１受容体におけるにおける約０．０３～約１．３ｎＭのＥＣ$_{50}$を有する。特定の態様においては、該ＧＣＧ受容体／ＧＬＰ－１受容体コアゴニストペプチドは、約０．８８～約１．２５、約０．９０～約１．２５、約０．９０～約１．１０、約０．９０～約１．００、または約１．０±０．１２の、ＧＬＰ－１受容体におけるＥＣ$_{50}$に対するグルカゴン受容体におけるＥＣ$_{50}$の比を有する。本発明におけるペプチドは、代謝障害、例えば、糖尿病（例えば、１型糖尿病、２型糖尿病または妊娠糖尿病）（これらに限定されるものではない）、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）および／または肥満の治療の治療に有用である。

【００１５】

一般的な実施形態においては、本発明のＧＣＧ受容体／ＧＬＰ－１受容体コアゴニストペプチドは、２位のＬ－セリンがＤ－セリン、Ｌ－アラニン、α－アミノイソ酪酸（Ａｉｂ）または１－アミノ－シクロブタンカルボン酸で置換されており、１０位のチロシンが、（ｉ）ガンマ－グルタミン酸（γＥ）スペーサーもしくはガンマ－グルタミン酸－ガンマ－グルタミン酸ジペプチド（γＥγＥ）スペーサーによりパルミトイル基に結合したＬ－リジン、または（ｉｉ）ガンマ－グルタミン酸（γＥ）スペーサーもしくはガンマ－グルタミン酸－ガンマ－グルタミン酸ジペプチド（γＥγＥ）スペーサーによりパルミトイル基に結合したパラ－アミノメチルフェニルアラニンで置換されている、天然ヒトグルカゴンのアミノ酸配列（配列番号１）を含み、そして６個までの追加的なアミノ酸置換を含んでいてもよく、ここで、ＧＣＧ受容体／ＧＬＰ－１受容体コアゴニストペプチドはＧＣＧ受容体およびＧＬＰ－１受容体における比較的バランスのとれた活性を有し、所望により、保護基を含有していてもよく、該保護基は、存在する場合には、該ペプチドのＣ末端カルボキシ基に結合しており、ただし、該ペプチドは配列番号２１のアミノ酸配列を有さない。

【００１６】

特定の実施形態においては、本発明は、アミノ酸配列

ＨＸ$_{2}$ＱＧＴＸ$_{6}$ＴＳＤＸ$_{10}$ＳＸ$_{12}$ＹＬＸ$_{15}$Ｘ$_{16}$ＲＸ$_{18}$ＡＱＤＦＶＱＷＬＸ$_{27}$ＤＴ（配列番号２０）

を含むペプチドを提供する。ここで、Ｘ$_{2}$はＤ－セリン、Ｌ－アラニン、α－アミノイソ酪酸（Ａｉｂ）または１－アミノ－シクロブタンカルボン酸であり、Ｘ$_{6}$はＬ－フェニルアラニン、パラ－フルオロフェニルアラニンまたはトレオ－β－フェニルセリンであり、Ｘ$_{10}$はＬ－リジンまたはパラ－アミノメチルフェニルアラニンであり、Ｘ$_{12}$はＬ－リジンまたはＬ－ロイシンであり、Ｘ$_{15}$はＬ－グルタミン酸またはＬ－ロイシンであり、Ｘ$_{16}$はＬ－アラニン、Ａｉｂ、Ｌ－グルタミン酸またはＬ－バリンであり、Ｘ$_{18}$はＬ－アラニンまたはＬ－アルギニンであり、Ｘ$_{27}$はＬ－ロイシン、メチオニンスルホンまたはＬ－ノルロイシンであり、１０位のアミノ酸はガンマ－グルタミン酸（γＥ）スペーサーもしくはガンマ－グルタミン酸－ガンマ－グルタミン酸ジペプチド（γＥγＥ）スペーサーによりパルミトイル基に結合しており、該ペプチドは、所望により、保護基を含んでいてもよく、該保護基は、存在する場合には、該ペプチドのＣ末端カルボキシ基に結合しており、ただし、該ペプチドは配列番号２１のアミノ酸配列を有さない。

【００１７】

特定の実施形態においては、該ペプチドは配列番号７、８、９、１０、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８または１９のアミノ酸配列を有する。

【００１８】

特定の実施形態においては、該ペプチドはグルカゴン受容体およびＧＬＰ－１受容体のコアゴニストであり、約０．８８～約１．２５、約０．９０～約１．２５、約０．９０～約１．１０、約０．９０～約１．００、または約１．０±０．１２の、ＧＬＰ－１受容体

におけるＥＣ$_{50}$に対するグルカゴン受容体におけるＥＣ$_{50}$の比を有する。

【００１９】

特定の実施形態においては、該ペプチドはグルカゴン受容体およびＧＬＰ－１受容体のコアゴニストであり、０．８８、０．８９、０．９０、０．９１、０．９２、０．９３、０．９４、０．９５、０．９６、０．９７、０．９８、０．９９、１．００、１．０１、１．０２、１．０３、１．０４、１．０５、１．０６、１．０７、１．０８、１．０９または１．１０の、ＧＬＰ－１受容体におけるＥＣ$_{50}$に対するグルカゴン受容体におけるＥＣ$_{50}$の比を有する。

【００２０】

本発明は更に、アミノ酸配列

ＨＸ$_{2}$ＱＧＴＸ$_{6}$ＴＳＤＸ$_{10}$ＳＸ$_{12}$ＹＬＸ$_{15}$Ｘ$_{16}$ＲＸ$_{18}$ＡＱＤＦＶＱＷＬＸ$_{27}$ＤＴ（配列番号２０）

を有するペプチドと医薬上許容される担体とを含む組成物を提供する。ここで、Ｘ$_{2}$はＤ－セリン、Ｌ－アラニン、α－アミノイソ酪酸（Ａｉｂ）または１－アミノ－シクロブタンカルボン酸であり、Ｘ$_{6}$はＬ－フェニルアラニン、パラ－フルオロフェニルアラニンまたはトレオ－β－フェニルセリンであり、Ｘ$_{10}$はＬ－リジンまたはパラ－アミノメチルフェニルアラニンであり、Ｘ$_{12}$はＬ－リジンまたはＬ－ロイシンであり、Ｘ$_{15}$はＬ－グルタミン酸またはＬ－ロイシンであり、Ｘ$_{16}$はＬ－アラニン、Ａｉｂ、Ｌ－グルタミン酸またはＬ－バリンであり、Ｘ$_{18}$はＬ－アラニンまたはＬ－アルギニンであり、Ｘ$_{27}$はＬ－ロイシン、メチオニンスルホンまたはＬ－ノルロイシンであり、１０位のアミノ酸はガンマ－グルタミン酸（γＥ）スペーサーもしくはガンマ－グルタミン酸－ガンマ－グルタミン酸ジペプチド（γＥγＥ）スペーサーによりパルミトイル基に結合しており、該ペプチドは、所望により、保護基を含んでいてもよく、該保護基は、存在する場合には、該ペプチドのＣ末端カルボキシ基に結合しており、ただし、該ペプチドは配列番号２１のアミノ酸配列を有さない。

【００２１】

特定の実施形態においては、該ペプチドは配列番号７、８、９、１０、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８または１９のアミノ酸配列を有する。

【００２２】

特定の実施形態においては、該ペプチドはグルカゴン受容体およびＧＬＰ－１受容体のコアゴニストであり、約０．８８～約１．２５、約０．９０～約１．２５、約０．９０～約１．１０、約０．９０～約１．００、または約１．０±０．１２の、ＧＬＰ－１受容体におけるＥＣ$_{50}$に対するグルカゴン受容体におけるＥＣ$_{50}$の比を有する。

【００２３】

特定の実施形態においては、該ペプチドはグルカゴン受容体およびＧＬＰ－１受容体のコアゴニストであり、０．８８、０．８９、０．９０、０．９１、０．９２、０．９３、０．９４、０．９５、０．９６、０．９７、０．９８、０．９９、１．００、１．０１、１．０２、１．０３、１．０４、１．０５、１．０６、１．０７、１．０８、１．０９または１．１０の、ＧＬＰ－１受容体におけるＥＣ$_{50}$に対するグルカゴン受容体におけるＥＣ$_{50}$の比を有する。

【００２４】

本発明は更に、アミノ酸配列

ＨＸ$_{2}$ＱＧＴＸ$_{6}$ＴＳＤＸ$_{10}$ＳＸ$_{12}$ＹＬＸ$_{15}$Ｘ$_{16}$ＲＸ$_{18}$ＡＱＤＦＶＱＷＬＸ$_{27}$ＤＴ（配列番号２０）

を有するペプチドと医薬上許容される担体とを含む医薬組成物を提供する。ここで、Ｘ$_{2}$はＤ－セリン、Ｌ－アラニン、α－アミノイソ酪酸（Ａｉｂ）または１－アミノ－シクロブタンカルボン酸であり、Ｘ$_{6}$はＬ－フェニルアラニン、パラ－フルオロフェニルアラニンまたはトレオ－β－フェニルセリンであり、Ｘ$_{10}$はＬ－リジンまたはパラ－アミノメチルフェニルアラニンであり、Ｘ$_{12}$はＬ－リジンまたはＬ－ロイシンであり、Ｘ$_{15}$はＬ－グルタミン酸またはＬ－ロイシンであり、Ｘ$_{16}$はＬ－アラニン、Ａｉｂ、Ｌ－グル

タミン酸またはＬ－バリンであり、X_{18}はＬ－アラニンまたはＬ－アルギニンであり、X_{27}はＬ－ロイシン、メチオニンスルホンまたはＬ－ノルロイシンであり、１０位のアミノ酸はガンマ－グルタミン酸（γＥ）スペーサーもしくはガンマ－グルタミン酸－ガンマ－グルタミン酸ジペプチド（γＥγＥ）スペーサーによりパルミトイル基に結合しており、該ペプチドは、所望により、保護基を含んでいてもよく、該保護基は、存在する場合には、該ペプチドのＣ末端カルボキシ基に結合しており、ただし、該ペプチドは配列番号２１のアミノ酸配列を有さない。

【００２５】

特定の実施形態においては、該ペプチドは配列番号７、８、９、１０、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８または１９のアミノ酸配列を有する。

【００２６】

特定の実施形態においては、該ペプチドはグルカゴン受容体およびＧＬＰ－１受容体のコアゴニストであり、約０．８８～約１．２５、約０．９０～約１．２５、約０．９０～約１．１０、約０．９０～約１．００、または約１．０±０．１２の、ＧＬＰ－１受容体におけるEC_{50}に対するグルカゴン受容体におけるEC_{50}の比を有する。

【００２７】

特定の実施形態においては、該ペプチドはグルカゴン受容体およびＧＬＰ－１受容体のコアゴニストであり、０．８８、０．８９、０．９０、０．９１、０．９２、０．９３、０．９４、０．９５、０．９６、０．９７、０．９８、０．９９、１．００、１．０１、１．０２、１．０３、１．０４、１．０５、１．０６、１．０７、１．０８、１．０９または１．１０の、ＧＬＰ－１受容体におけるEC_{50}に対するグルカゴン受容体におけるEC_{50}の比を有する。

【００２８】

本発明は更に、２位のＬ－セリンがＤ－セリンで置換されており、１０位のチロシンが、（ｉ）ガンマ－グルタミン酸（γＥ）スペーサーもしくはガンマ－グルタミン酸－ガンマ－グルタミン酸ジペプチド（γＥγＥ）スペーサーによりパルミトイル基に結合したＬ－リジン、または（ｉｉ）ガンマ－グルタミン酸（γＥ）スペーサーもしくはガンマ－グルタミン酸－ガンマ－グルタミン酸ジペプチド（γＥγＥ）スペーサーによりパルミトイル基に結合したパラ－アミノメチルフェニルアラニンで置換されている、配列番号１に示されているアミノ酸配列を有する天然ヒトグルカゴンのアミノ酸配列、および６個までの追加的なアミノ酸置換を含むペプチドを提供し、ここで、該ペプチドはグルカゴン受容体およびＧＬＰ－１受容体のコアゴニストであり、約０．８８～約１．２５、約０．９０～約１．２５、約０．９０～約１．１０、約０．９０～約１．００、または約１．０±０．１２の、ＧＬＰ－１受容体におけるEC_{50}に対するグルカゴン受容体におけるEC_{50}の比を有し、該ペプチドは、所望により、保護基を含んでいてもよく、該保護基は、存在する場合には、該ペプチドのＣ末端カルボキシ基に結合しており、ただし、該ペプチドは配列番号２１のアミノ酸配列を有さない。

【００２９】

特定の態様においては、１６位のセリンはＤ－アラニンまたはＬ－アラニンで置換されており、１８位のアルギニンはＬ－アラニンで置換されており、２７位のメチオニンはＬ－ロイシンで置換されており、２９位のアスパラギンはＬ－ロイシンで置換されており、あるいはそれらの組合せの置換が施されている。

【００３０】

特定の態様においては、１６位のセリンはＤ－アラニンまたはＬ－アラニンで置換されており、１８位のアルギニンはＬ－アラニンで置換されており、２７位のメチオニンはＬ－ロイシンで置換されており、２９位のアスパラギンはＬ－ロイシンで置換されている。

【００３１】

本発明は更に、（ｉ）２位のＬ－セリンがＤ－セリンで置換されており、１０位のチロシンが、（ｉ）ガンマ－グルタミン酸（γＥ）スペーサーもしくはガンマ－グルタミン酸－ガンマ－グルタミン酸ジペプチド（γＥγＥ）スペーサーによりパルミトイル基に結合

したＬ－リジン、または（ｉｉ）ガンマ－グルタミン酸（γＥ）スペーサーもしくはガンマ－グルタミン酸－ガンマ－グルタミン酸ジペプチド（γＥγＥ）スペーサーによりパルミトイル基に結合したパラ－アミノメチルフェニルアラニンで置換されている、配列番号１に示されている天然ヒトグルカゴンのアミノ酸配列、および６個までの追加的なアミノ酸置換を有するペプチドと、（ｉｉ）医薬上許容される担体とを含む組成物を提供し、ここで、該ペプチドはグルカゴン受容体およびＧＬＰ－１受容体のコアゴニストであり、約０．８８～約１．２５、約０．９０～約１．２５、約０．９０～約１．１０、約０．９０～約１．００、または約１．０±０．１２の、ＧＬＰ－１受容体におけるEC_{50}に対するグルカゴン受容体におけるEC_{50}の比を有し、該ペプチドは、所望により、保護基を含んでいてもよく、該保護基は、存在する場合には、該ペプチドのＣ末端カルボキシ基に結合しており、ただし、該ペプチドは配列番号２１のアミノ酸配列を有さない。

【００３２】

特定の態様においては、１６位のセリンはＬ－アラニンで置換されており、１８位のアルギニンはＬ－アラニンで置換されており、２７位のメチオニンはＬ－ロイシンで置換されており、２８位のアスパラギンはＬ－アスパラギン酸で置換されており、あるいはそれらの組合せの置換が施されている。

【００３３】

本発明は更に、（ｉ）２位のＬ－セリンがＤ－セリンで置換されており、１０位のチロシンが、（ｉ）ガンマ－グルタミン酸（γＥ）スペーサーもしくはガンマ－グルタミン酸－ガンマ－グルタミン酸ジペプチド（γＥγＥ）スペーサーによりパルミトイル基に結合したＬ－リジン、または（ｉｉ）ガンマ－グルタミン酸（γＥ）スペーサーもしくはガンマ－グルタミン酸－ガンマ－グルタミン酸ジペプチド（γＥγＥ）スペーサーによりパルミトイル基に結合したパラ－アミノメチルフェニルアラニンで置換されている、配列番号１に示されている天然ヒトグルカゴンのアミノ酸配列、および６個までの追加的なアミノ酸置換を有するペプチドと、（ｉｉ）医薬上許容される担体とを含む医薬組成物を提供し、ここで、該ペプチドはグルカゴン受容体およびＧＬＰ－１受容体のコアゴニストであり、約０．８８～約１．２５、約０．９０～約１．２５、約０．９０～約１．１０、約０．９０～約１．００、または約１．０±０．１２の、ＧＬＰ－１受容体におけるEC_{50}に対するグルカゴン受容体におけるEC_{50}の比を有し、該ペプチドは、所望により、保護基を含んでいてもよく、該保護基は、存在する場合には、該ペプチドのＣ末端カルボキシ基に結合しており、ただし、該ペプチドは配列番号２１のアミノ酸配列を有さない。

【００３４】

特定の態様においては、１６位のセリンはＬ－アラニンで置換されており、１８位のアルギニンはＬ－アラニンで置換されており、２７位のメチオニンはＬ－ロイシンで置換されており、２８位のアスパラギンはＬ－アスパラギン酸で置換されており、あるいはそれらの組合せの置換が施されている。

【００３５】

本発明は更に、患者における代謝疾患を治療するために前記ペプチドのいずれか１つのペプチドの有効量を患者に投与することを含む、代謝疾患に対する患者の治療方法を提供する。

【００３６】

本発明は更に、患者における代謝疾患を治療するために前記組成物の有効量を患者に投与することを含む、代謝疾患に対する患者の治療方法を提供する。

【００３７】

特定の態様においては、代謝疾患は糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）または肥満である。

【００３８】

特定の態様においては、糖尿病はＩ型糖尿病、ＩＩ型糖尿病または妊娠糖尿病である。

【００３９】

特定の態様においては、患者は２以上の代謝疾患、例えば糖尿病およびＮＡＳＨ、ＮＡ

ＦＬＤまたは肥満；肥満およびＮＡＳＨまたはＮＡＦＬＤ；糖尿病、ＮＡＳＨおよび肥満；糖尿病、ＮＡＦＬＤおよび肥満；または糖尿病および肥満を有する。

【００４０】

本発明は更に、代謝疾患の治療用の医薬の製造のための、前記ペプチドのいずれか１つの使用を提供する。

【００４１】

本発明は更に、代謝疾患の治療用の医薬の製造のための、前記組成物のいずれか１つの使用を提供する。

【００４２】

特定の態様においては、代謝疾患は糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）または肥満である。

【００４３】

特定の態様においては、糖尿病はＩ型糖尿病、ＩＩ型糖尿病または妊娠糖尿病である。

【００４４】

特定の態様においては、該医薬は、２以上の代謝疾患、例えば糖尿病およびＮＡＳＨ、ＮＡＦＬＤまたは肥満；肥満およびＮＡＳＨまたはＮＡＦＬＤ；糖尿病、ＮＡＳＨおよび肥満；糖尿病、ＮＡＦＬＤおよび肥満；または糖尿病および肥満の治療のためのものである。

【００４５】

本明細書に開示されている化合物の特定の態様においては、Ｃ末端保護基はアミドまたはエステルでありうる。例えば、Ｃ末端アミノ酸のカルボン酸は電荷中性基、例えばアミドまたはエステルで置換される。

【００４６】

更に、コアゴニストペプチドを含む前記組成物のいずれか１つの有効量を患者または個体に投与し、インスリンまたはインスリン類似体を含む組成物の有効量を患者または個体に投与して、患者または個体における代謝疾患を治療することを含む、患者または個体における代謝疾患の治療方法を提供する。

【００４７】

特定の態様においては、インスリンまたはインスリン類似体を含む組成物を投与する時点より前の時点で、コアゴニストペプチドを含む組成物を投与する。もう１つの態様においては、コアゴニストペプチドを含む組成物を投与する時点より前の時点でインスリンまたはインスリン類似体を含む組成物を投与する。更にもう１つの態様においては、インスリンまたはインスリン類似体を含む組成物を投与するのと同時に、コアゴニストペプチドを含む組成物を投与する。

【００４８】

特定の態様においては、インスリン類似体はインスリン・デテミル（ｄｅｔｅｍｉｒ）、インスリン・グラルギン（ｇｌａｒｇｉｎｅ）、インスリン・レベミル（ｌｅｖｅｍｉｒ）、インスリン・グルリシン（ｇｌｕｌｉｓｉｎｅ）、またはインスリン・リスプロ（ｌｉｓｐｒｏ）である。

【００４９】

特定の態様においては、代謝疾患は糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）または肥満である。

【００５０】

特定の態様においては、糖尿病はＩ型糖尿病、ＩＩ型糖尿病または妊娠糖尿病である。

【００５１】

特定の態様においては、患者は２以上の代謝疾患、例えば糖尿病およびＮＡＳＨ、ＮＡＦＬＤまたは肥満；肥満およびＮＡＳＨまたはＮＡＦＬＤ；糖尿病、ＮＡＳＨおよび肥満；糖尿病、ＮＡＦＬＤおよび肥満；または糖尿病および肥満を有する。

【００５２】

本発明は更に、前記ペプチドのいずれか１つ、インスリンまたはインスリン類似体、お

よび医薬上許容される担体を含む組成物を提供する。

【００５３】

本発明は更に、前記ペプチドのいずれか１つ、インスリンまたはインスリン類似体、および医薬上許容される担体を含む組成物の、代謝疾患の治療のための使用を提供する。

【００５４】

特定の態様においては、代謝疾患は糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）または肥満である。更に詳細な態様においては、糖尿病はＩ型糖尿病、ＩＩ型糖尿病または妊娠糖尿病である。

【００５５】

本発明は更に、前記ペプチドのいずれか１つ、インスリンまたはインスリン類似体、および医薬上許容される担体を含む組成物の、代謝疾患の治療用の医薬の製造ための使用を提供する。

【００５６】

特定の態様においては、代謝疾患は糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）または肥満である。更に詳細な態様においては、糖尿病はＩ型糖尿病、ＩＩ型糖尿病または妊娠糖尿病である。

【００５７】

もう１つの実施形態においては、本発明のＧＣＧ受容体／ＧＬＰ－１受容体コアゴニストペプチドは、２位のＬ－セリンがＤ－セリン、Ｌ－アラニン、α－アミノイソ酪酸（Ａｉｂ）または１－アミノ－シクロブタンカルボン酸で置換されており、１０位のチロシンが、（ｉ）ガンマ－グルタミン酸（γＥ）スペーサーもしくはガンマ－グルタミン酸－ガンマ－グルタミン酸ジペプチド（γＥγＥ）スペーサーによりパルミトイル基に結合したＬ－リジン、または（ｉｉ）ガンマ－グルタミン酸（γＥ）スペーサーもしくはガンマ－グルタミン酸－ガンマ－グルタミン酸ジペプチド（γＥγＥ）スペーサーによりパルミトイル基に結合したパラ－アミノメチルフェニルアラニンで置換されている、天然ヒトグルカゴンのアミノ酸配列（配列番号１）からなり、そして６個までの追加的なアミノ酸置換を含んでいてもよく、ここで、ＧＣＧ受容体／ＧＬＰ－１受容体コアゴニストペプチドはＧＣＧ受容体およびＧＬＰ－１受容体における比較的バランスのとれた活性を有し、所望により、保護基を含有していてもよく、該保護基は、存在する場合には、該ペプチドのＣ末端カルボキシ基に結合しており、ただし、該ペプチドは配列番号２１のアミノ酸配列を有さない。

【００５８】

特定の実施形態においては、本発明は、アミノ酸配列

$HX_2QGTX_6TSDX_{10}SX_{12}YLX_{15}X_{16}RX_{18}AQDFVQWLX_{27}DT$（配列番号２０）

からなるペプチドを提供する。ここで、X_2はＤ－セリン、Ｌ－アラニン、α－アミノイソ酪酸（Ａｉｂ）または１－アミノ－シクロブタンカルボン酸であり、X_6はＬ－フェニルアラニン、パラ－フルオロフェニルアラニンまたはトレオ－β－フェニルセリンであり、X_{10}はＬ－リジンまたはパラ－アミノメチルフェニルアラニンであり、X_{12}はＬ－リジンまたはＬ－ロイシンであり、X_{15}はＬ－グルタミン酸またはＬ－ロイシンであり、X_{16}はＬ－アラニン、Ａｉｂ、Ｌ－グルタミン酸またはＬ－バリンであり、X_{18}はＬ－アラニンまたはＬ－アルギニンであり、X_{27}はＬ－ロイシン、メチオニンスルホンまたはＬ－ノルロイシンであり、１０位のアミノ酸はガンマ－グルタミン酸（γＥ）スペーサーもしくはガンマ－グルタミン酸－ガンマ－グルタミン酸ジペプチド（γＥγＥ）スペーサーによりパルミトイル基に結合しており、該ペプチドは、所望により、保護基を含んでいてもよく、該保護基は、存在する場合には、該ペプチドのＣ末端カルボキシ基に結合しており、ただし、該ペプチドは配列番号２１のアミノ酸配列を有さない。

【００５９】

特定の実施形態においては、該ペプチドは配列番号７、８、９、１０、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８または１９のアミノ酸配列を有する。

【００６０】
特定の実施形態においては、該ペプチドはグルカゴン受容体およびＧＬＰ－１受容体のコアゴニストであり、約０．８８～約１．２５、約０．９０～約１．２５、約０．９０～約１．１０、約０．９０～約１．００、または約１．０±０．１２の、ＧＬＰ－１受容体におけるEC_{50}に対するグルカゴン受容体におけるEC_{50}の比を有する。
【００６１】
特定の実施形態においては、該ペプチドはグルカゴン受容体およびＧＬＰ－１受容体のコアゴニストであり、０．８８、０．８９、０．９０、０．９１、０．９２、０．９３、０．９４、０．９５、０．９６、０．９７、０．９８、０．９９、１．００、１．０１、１．０２、１．０３、１．０４、１．０５、１．０６、１．０７、１．０８、１．０９または１．１０の、ＧＬＰ－１受容体におけるEC_{50}に対するグルカゴン受容体におけるEC_{50}の比を有する。
【００６２】
本発明は更に、アミノ酸配列
$HX_2QGTX_6TSDX_{10}SX_{12}YLX_{15}X_{16}RX_{18}AQDFVQWLX_{27}DT$（配列番号２０）
を有するペプチドと医薬上許容される担体とからなる組成物を提供する。ここで、X_2はＤ－セリン、Ｌ－アラニン、α－アミノイソ酪酸（Ａｉｂ）または１－アミノ－シクロブタンカルボン酸であり、X_6はＬ－フェニルアラニン、パラ－フルオロフェニルアラニンまたはトレオ－β－フェニルセリンであり、X_{10}はＬ－リジンまたはパラ－アミノメチルフェニルアラニンであり、X_{12}はＬ－リジンまたはＬ－ロイシンであり、X_{15}はＬ－グルタミン酸またはＬ－ロイシンであり、X_{16}はＬ－アラニン、Ａｉｂ、Ｌ－グルタミン酸またはＬ－バリンであり、X_{18}はＬ－アラニンまたはＬ－アルギニンであり、X_{27}はＬ－ロイシン、メチオニンスルホンまたはＬ－ノルロイシンであり、１０位のアミノ酸はガンマ－グルタミン酸（γＥ）スペーサーもしくはガンマ－グルタミン酸－ガンマ－グルタミン酸ジペプチド（γＥγＥ）スペーサーによりパルミトイル基に結合しており、該ペプチドは、所望により、保護基を含んでいてもよく、該保護基は、存在する場合には、該ペプチドのＣ末端カルボキシ基に結合しており、ただし、該ペプチドは配列番号２１のアミノ酸配列を有さない。
【００６３】
特定の実施形態においては、該ペプチドは配列番号７、８、９、１０、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８または１９のアミノ酸配列を有する。
【００６４】
特定の実施形態においては、該ペプチドはグルカゴン受容体およびＧＬＰ－１受容体のコアゴニストであり、約０．８８～約１．２５、約０．９０～約１．２５、約０．９０～約１．１０、約０．９０～約１．００、または約１．０±０．１２の、ＧＬＰ－１受容体におけるEC_{50}に対するグルカゴン受容体におけるEC_{50}の比を有する。
【００６５】
特定の実施形態においては、該ペプチドはグルカゴン受容体およびＧＬＰ－１受容体のコアゴニストであり、０．８８、０．８９、０．９０、０．９１、０．９２、０．９３、０．９４、０．９５、０．９６、０．９７、０．９８、０．９９、１．００、１．０１、１．０２、１．０３、１．０４、１．０５、１．０６、１．０７、１．０８、１．０９または１．１０の、ＧＬＰ－１受容体におけるEC_{50}に対するグルカゴン受容体におけるEC_{50}の比を有する。
【００６６】
本発明は更に、アミノ酸配列
$HX_2QGTX_6TSDX_{10}SX_{12}YLX_{15}X_{16}RX_{18}AQDFVQWLX_{27}DT$（配列番号２０）
を有するペプチドと医薬上許容される担体とからなる医薬組成物を提供する。ここで、X_2はＤ－セリン、Ｌ－アラニン、α－アミノイソ酪酸（Ａｉｂ）または１－アミノ－シク

ロブタンカルボン酸であり、X_6はＬ－フェニルアラニン、パラ－フルオロフェニルアラニンまたはトレオ－β－フェニルセリンであり、X_{10}はＬ－リジンまたはパラ－アミノメチルフェニルアラニンであり、X_{12}はＬ－リジンまたはＬ－ロイシンであり、X_{15}はＬ－グルタミン酸またはＬ－ロイシンであり、X_{16}はＬ－アラニン、Ａｉｂ、Ｌ－グルタミン酸またはＬ－バリンであり、X_{18}はＬ－アラニンまたはＬ－アルギニンであり、X_{27}はＬ－ロイシン、メチオニンスルホンまたはＬ－ノルロイシンであり、１０位のアミノ酸はガンマ－グルタミン酸（γＥ）スペーサーもしくはガンマ－グルタミン酸－ガンマ－グルタミン酸ジペプチド（γＥγＥ）スペーサーによりパルミトイル基に結合しており、該ペプチドは、所望により、保護基を含んでいてもよく、該保護基は、存在する場合には、該ペプチドのＣ末端カルボキシ基に結合しており、ただし、該ペプチドは配列番号２１のアミノ酸配列を有さない。

【００６７】

特定の実施形態においては、該ペプチドは配列番号７、８、９、１０、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８または１９のアミノ酸配列を有する。

【００６８】

特定の実施形態においては、該ペプチドはグルカゴン受容体およびＧＬＰ－１受容体のコアゴニストであり、約０．８８～約１．２５、約０．９０～約１．２５、約０．９０～約１．１０、約０．９０～約１．００、または約１．０±０．１２の、ＧＬＰ－１受容体におけるEC_{50}に対するグルカゴン受容体におけるEC_{50}の比を有する。

【００６９】

特定の実施形態においては、該ペプチドはグルカゴン受容体およびＧＬＰ－１受容体のコアゴニストであり、０．８８、０．８９、０．９０、０．９１、０．９２、０．９３、０．９４、０．９５、０．９６、０．９７、０．９８、０．９９、１．００、１．０１、１．０２、１．０３、１．０４、１．０５、１．０６、１．０７、１．０８、１．０９または１．１０の、ＧＬＰ－１受容体におけるEC_{50}に対するグルカゴン受容体におけるEC_{50}の比を有する。

【００７０】

本発明は更に、２位のＬ－セリンがＤ－セリンで置換されており、１０位のチロシンが、（ｉ）ガンマ－グルタミン酸（γＥ）スペーサーもしくはガンマ－グルタミン酸－ガンマ－グルタミン酸ジペプチド（γＥγＥ）スペーサーによりパルミトイル基に結合したＬ－リジン、または（ｉｉ）ガンマ－グルタミン酸（γＥ）スペーサーもしくはガンマ－グルタミン酸－ガンマ－グルタミン酸ジペプチド（γＥγＥ）スペーサーによりパルミトイル基に結合したパラ－アミノメチルフェニルアラニンで置換されている、配列番号１に示されているアミノ酸配列を有する天然ヒトグルカゴンのアミノ酸配列、および６個までの追加的なアミノ酸置換からなるペプチドを提供し、ここで、該ペプチドはグルカゴン受容体およびＧＬＰ－１受容体のコアゴニストであり、約０．８８～約１．２５、約０．９０～約１．２５、約０．９０～約１．１０、約０．９０～約１．００、または約１．０±０．１２の、ＧＬＰ－１受容体におけるEC_{50}に対するグルカゴン受容体におけるEC_{50}の比を有し、該ペプチドは、所望により、保護基を含んでいてもよく、該保護基は、存在する場合には、該ペプチドのＣ末端カルボキシ基に結合しており、ただし、該ペプチドは配列番号２１のアミノ酸配列を有さない。

【００７１】

特定の態様においては、１６位のセリンはＤ－アラニンまたはＬ－アラニンで置換されており、１８位のアルギニンはＬ－アラニンで置換されており、２７位のメチオニンはＬ－ロイシンで置換されており、２９位のアスパラギンはＬ－ロイシンで置換されており、あるいはそれらの組合せの置換が施されている。

【００７２】

特定の態様においては、１６位のセリンはＤ－アラニンまたはＬ－アラニンで置換されており、１８位のアルギニンはＬ－アラニンで置換されており、２７位のメチオニンはＬ－ロイシンで置換されており、２９位のアスパラギンはＬ－ロイシンで置換されている。

【００７３】
本発明は更に、（ｉ）２位のＬ－セリンがＤ－セリンで置換されており、１０位のチロシンが、（ｉ）ガンマ－グルタミン酸（γＥ）スペーサーもしくはガンマ－グルタミン酸－ガンマ－グルタミン酸ジペプチド（γＥγＥ）スペーサーによりパルミトイル基に結合したＬ－リジン、または（ｉｉ）ガンマ－グルタミン酸（γＥ）スペーサーもしくはガンマ－グルタミン酸－ガンマ－グルタミン酸ジペプチド（γＥγＥ）スペーサーによりパルミトイル基に結合したパラ－アミノメチルフェニルアラニンで置換されている、配列番号１に示されている天然ヒトグルカゴンのアミノ酸配列、および６個までの追加的なアミノ酸置換を有するペプチドと、（ｉｉ）医薬上許容される担体とからなる組成物を提供し、ここで、該ペプチドはグルカゴン受容体およびＧＬＰ－１受容体のコアゴニストであり、約０．８８～約１．２５、約０．９０～約１．２５、約０．９０～約１．１０、約０．９０～約１．００、または約１．０±０．１２の、ＧＬＰ－１受容体におけるEC_{50}に対するグルカゴン受容体におけるEC_{50}の比を有し、該ペプチドは、所望により、保護基を含んでいてもよく、該保護基は、存在する場合には、該ペプチドのＣ末端カルボキシ基に結合しており、ただし、該ペプチドは配列番号２１のアミノ酸配列を有さない。

【００７４】
特定の態様においては、１６位のセリンはＬ－アラニンで置換されており、１８位のアルギニンはＬ－アラニンで置換されており、２７位のメチオニンはＬ－ロイシンで置換されており、２８位のアスパラギンはＬ－アスパラギン酸で置換されており、あるいはそれらの組合せの置換が施されている。

【００７５】
本発明は更に、（ｉ）２位のＬ－セリンがＤ－セリンで置換されており、１０位のチロシンが、（ｉ）ガンマ－グルタミン酸（γＥ）スペーサーもしくはガンマ－グルタミン酸－ガンマ－グルタミン酸ジペプチド（γＥγＥ）スペーサーによりパルミトイル基に結合したＬ－リジン、または（ｉｉ）ガンマ－グルタミン酸（γＥ）スペーサーもしくはガンマ－グルタミン酸－ガンマ－グルタミン酸ジペプチド（γＥγＥ）スペーサーによりパルミトイル基に結合したパラ－アミノメチルフェニルアラニンで置換されている、配列番号１に示されている天然ヒトグルカゴンのアミノ酸配列、および６個までの追加的なアミノ酸置換を有するペプチドと、（ｉｉ）医薬上許容される担体とからなる医薬組成物を提供し、ここで、該ペプチドはグルカゴン受容体およびＧＬＰ－１受容体のコアゴニストであり、約０．８８～約１．２５、約０．９０～約１．２５、約０．９０～約１．１０、約０．９０～約１．００、または約１．０±０．１２の、ＧＬＰ－１受容体におけるEC_{50}に対するグルカゴン受容体におけるEC_{50}の比を有し、該ペプチドは、所望により、保護基を含んでいてもよく、該保護基は、存在する場合には、該ペプチドのＣ末端カルボキシ基に結合しており、ただし、該ペプチドは配列番号２１のアミノ酸配列を有さない。

【００７６】
特定の態様においては、１６位のセリンはＬ－アラニンで置換されており、１８位のアルギニンはＬ－アラニンで置換されており、２７位のメチオニンはＬ－ロイシンで置換されており、２８位のアスパラギンはＬ－アスパラギン酸で置換されており、あるいはそれらの組合せの置換が施されている。

【００７７】
本発明は更に、患者における代謝疾患を治療するために前記ペプチドのいずれか１つのペプチドの有効量を患者に投与することからなる、肥満代謝疾患に対する患者の治療方法を提供する。

【００７８】
本発明は更に、患者における代謝疾患を治療するために前記組成物の有効量を患者に投与することからなる、肥満代謝疾患に対する患者の治療方法を提供する。

【００７９】
特定の態様においては、代謝疾患は糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）または肥満である。

【００８０】
特定の態様においては、糖尿病はＩ型糖尿病、ＩＩ型糖尿病または妊娠糖尿病である。
【００８１】
特定の態様においては、患者は２以上の代謝疾患、例えば糖尿病およびＮＡＳＨ、ＮＡＦＬＤまたは肥満；肥満およびＮＡＳＨまたはＮＡＦＬＤ；糖尿病、ＮＡＳＨおよび肥満；糖尿病、ＮＡＦＬＤおよび肥満；または糖尿病および肥満を有する。
【００８２】
本発明は更に、肥満代謝疾患の治療用の医薬の製造のための、前記ペプチドのいずれか１つの使用を提供する。
【００８３】
本発明は更に、肥満代謝疾患の治療用の医薬の製造のための、前記組成物のいずれか１つの使用を提供する。
【００８４】
特定の態様においては、代謝疾患は糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）または肥満である。
【００８５】
特定の態様においては、糖尿病はＩ型糖尿病、ＩＩ型糖尿病または妊娠糖尿病である。
【００８６】
特定の態様においては、該医薬は、２以上の代謝疾患、例えば糖尿病およびＮＡＳＨ、ＮＡＦＬＤまたは肥満；肥満およびＮＡＳＨまたはＮＡＦＬＤ；糖尿病、ＮＡＳＨおよび肥満；糖尿病、ＮＡＦＬＤおよび肥満；または糖尿病および肥満の治療のためのものである。
【００８７】
本明細書に開示されている化合物の特定の態様においては、Ｃ末端保護基はアミドまたはエステルでありうる。例えば、Ｃ末端アミノ酸のカルボン酸は電荷中性基、例えばアミドまたはエステルで置換される。
【００８８】
更に、コアゴニストペプチドからなる前記組成物のいずれか１つの有効量を患者または個体に投与し、インスリンまたはインスリン類似体からなる組成物の有効量を患者または個体に投与して、患者または個体における代謝疾患を治療することからなる、患者または個体における代謝疾患の治療方法を提供する。
【００８９】
特定の態様においては、インスリンまたはインスリン類似体からなる組成物を投与する時点より前の時点で、コアゴニストペプチドからなる組成物を投与する。もう１つの態様においては、コアゴニストペプチドからなる組成物を投与する時点より前の時点でインスリンまたはインスリン類似体からなる組成物を投与する。更にもう１つの態様においては、インスリンまたはインスリン類似体からなる組成物を投与するのと同時に、コアゴニストペプチドからなる組成物を投与する。
【００９０】
特定の態様においては、インスリン類似体はインスリン・デテミル（ｄｅｔｅｍｉｒ）、インスリン・グラルギン（ｇｌａｒｇｉｎｅ）、インスリン・レベミル（ｌｅｖｅｍｉｒ）、インスリン・グルリシン（ｇｌｕｌｉｓｉｎｅ）、またはインスリン・リスプロ（ｌｉｓｐｒｏ）である。
【００９１】
特定の態様においては、代謝疾患は糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）または肥満である。
【００９２】
特定の態様においては、糖尿病はＩ型糖尿病、ＩＩ型糖尿病または妊娠糖尿病である。
【００９３】
特定の態様においては、患者は２以上の代謝疾患、例えば糖尿病およびＮＡＳＨ、ＮＡ

ＦＬＤまたは肥満；肥満およびＮＡＳＨまたはＮＡＦＬＤ；糖尿病、ＮＡＳＨおよび肥満；糖尿病、ＮＡＦＬＤおよび肥満；または糖尿病および肥満を有する。

【００９４】

本発明は更に、前記ペプチドのいずれか１つ、インスリンまたはインスリン類似体、および医薬上許容される担体からなる組成物を提供する。

【００９５】

本発明は更に、前記ペプチドのいずれか１つ、インスリンまたはインスリン類似体、および医薬上許容される担体からなる組成物の、代謝疾患の治療のための使用を提供する。

【００９６】

特定の態様においては、代謝疾患は糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）または肥満である。更に詳細な態様においては、糖尿病はＩ型糖尿病、ＩＩ型糖尿病または妊娠糖尿病である。

【００９７】

本発明は更に、前記ペプチドのいずれか１つ、インスリンまたはインスリン類似体、および医薬上許容される担体からなる組成物の、代謝疾患の治療用の医薬の製造ための使用を提供する。

【００９８】

特定の態様においては、代謝疾患は糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）または肥満である。更に詳細な態様においては、糖尿病はＩ型糖尿病、ＩＩ型糖尿病または妊娠糖尿病である。

【００９９】

定義

本明細書中で用いる「約」なる語は、示されている値または値の範囲より１０％大きい又は小さいこと意味するが、いずれかの値または値の範囲をこの範囲の定義のみに指定することを意図するものではない。「約」なる語に続くそれぞれの値または値の範囲は、示されている絶対的な値または値の範囲の実施形態を含むことも意図される。

【０１００】

「個体」なる語はヒトおよび伴侶動物または家畜、例えばイヌ、ネコ、ウマなどを含むと意図される。したがって、本明細書に開示されている化合物または１以上のコアゴニストペプチドを含む組成物は、ネコおよびイヌにおける肥満および肥満関連障害を治療または予防するのにも有用である。したがって、「哺乳動物」はヒトおよび伴侶動物、例えばイヌおよびネコを含む。

【０１０１】

本明細書中で用いる「医薬上許容される担体」なる語は、個体への投与に適した任意の担体、例えば、いずれかの標準的な医薬担体、例えば、リン酸緩衝食塩水、水、エマルション、例えば、油／水または水／油エマルション、および種々のタイプの湿潤剤（これらに限定されるものではない）を含む。この語はまた、ヒトを含む動物における使用に関して米国連邦政府の規制当局により承認されている又は米国薬局方に収載されている物質のいずれかを含む。一般に、「医薬上許容される担体」は、動物における使用、より詳細にはヒトにおける使用に関して米国連邦政府または州政府の規制当局により承認されている又は米国薬局方もしくは他の一般に認められた薬局方に収載されている、有効成分の生物活性の有効性を妨げない無毒性物質を意味する。「担体」なる語は、治療用物質と共に投与される希釈剤、アジュバント、賦形剤またはビヒクルを意味し、限定的なものではないが水および油のような無菌液体を含む。担体の特性は投与経路に左右される。

【０１０２】

本明細書中で用いる「医薬上許容される塩」なる語は、親化合物の生物活性を保有し生物学的に又は他の様態において不適切ではない化合物の塩を意味する。本明細書に開示されている化合物の多くは、アミノおよび／またはカルボキシル基あるいはそれらに類似した基の存在ゆえに、酸および／または塩基塩を形成しうる。医薬上許容される塩基付加塩は無機および有機塩基から製造されうる。無機塩基に由来する塩には、単なる例示に過ぎ

ないが、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウムおよびマグネシウム塩が含まれる。有機塩基に由来する塩には、一級、二級および三級アミンの塩が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【０１０３】

医薬上許容される塩は、医薬上許容される無毒性塩基または酸、例えば無機または有機塩基および無機または有機酸から製造されうる。無機塩基に由来する塩には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、第二マンガン塩、マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛塩などが挙げられる。特に好ましいのはアンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウムおよびナトリウム塩である。医薬上許容される有機無毒性塩基に由来する塩には、第一、第二、および第三級アミン、置換アミン、例えば、天然に存在する置換アミン、環状アミン、ならびに塩基性イオン交換樹脂、例えば、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、２－ジエチルアミノエタノール、２－ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、Ｎ－エチルモルホリン、Ｎ－エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどの塩が含まれる。「医薬上許容される塩」なる語は更に、溶解度または加水分解特性を改変するための剤形として使用されうる或いは徐放またはプロドラッグ製剤において使用されうる全ての許容される塩、例えば、酢酸塩、ラクトビオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ラウリン酸塩、安息香酸塩、リンゴ酸塩、重炭酸塩、マレイン酸塩、重硫酸塩、マンデル酸塩、重酒石酸塩、メシル酸塩、ホウ酸塩、臭化メチル、臭化物、メチル硝酸塩、エデト酸カルシウム、メチル硫酸塩、カンシル酸塩、ムカート、炭酸塩、ナプシル酸塩、塩化物、硝酸塩、クラブラン酸塩、Ｎ－メチルグルカミン、クエン酸塩、アンモニウム塩、二塩酸塩、オレイン酸塩、エデト酸塩、シュウ酸塩、エジシル酸塩、パモ酸塩（エンボン酸塩）、エストラート、パルミチン酸塩、エシラート、パントテン酸、フマル酸塩、リン酸塩／二リン酸塩、グルセプト酸塩、ポリガラクツロン酸塩、グルコン酸塩、サリチル酸塩、グルタミン酸塩、ステアリン酸塩、グリコリルアルサニラート、硫酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、塩基性酢酸塩、ヒドラバミン、コハク酸塩、臭化水素酸塩、タンニン酸塩、塩酸塩、酒石酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、テオクル酸塩、ヨウ化物、トシラート、イソチオナート、トリエチオジド、乳酸塩、パノアート、吉草酸塩などを含む。本明細書においては、本明細書に開示されているコアゴニストペプチドに対する言及は、コアゴニストペプチドおよび１以上の医薬上許容される塩を含む実施形態をも含むと意図されると理解されるであろう。

【０１０４】

本明細書中で用いる「治療」なる語は、特定の障害もしくは状態の予防、または特定の障害もしくは状態に関連した症状の軽減、および／または該症状の予防もしくは排除を含む。例えば、本明細書中で用いる「糖尿病の治療（糖尿病を治療する）」なる語は、一般に、グルコース血液レベル（血糖値）を正常レベルに向けて変化させることを意味し、与えられた状況に応じて血液グルコースレベルを増加または減少させることを含みうる。

【０１０５】

本明細書中で用いる「有効量」または「治療的有効量」は、有意義な患者の利益、すなわち、関連する医学的状態の治療、治癒、予防もしくは軽減、またはそのような状態の治療、治癒、予防もしくは軽減の率（速度）の増加を示すのに十分である、医薬組成物または方法の各有効成分の総量を意味する。それは、無毒性であるが所望の効果をもたらすのに十分であるコアゴニストペプチドの量を意味する。例えば、１つの望ましい効果は、例えば、正常レベルに近くなる血液グルコースレベルの変化により測定される、高血糖の予防または治療、あるいは、例えば、体重の減少により測定される、体重減少を誘導することおよび／または体重増加を予防することによる肥満の治療、あるいは体重増加の予防または低減、あるいは体脂肪分布の正常化であろう。「有効」である量は、個体の年齢およ

び全身状態、投与方法などに応じて、対象（被験者）によって変動するであろう。したがって、厳密な「有効量」を特定することは常に可能なわけではない。しかし、いずれかの個々の場合における適当な「有効」量は、通常の実験を用いて、当業者により決定されうる。この語は、単独で投与される個々の有効成分に適用される場合には、その単独の成分を意味する。この語は、組合せに適用される場合には、組合せて又は連続的に又は同時に投与される場合のいずれであっても、治療効果をもたらす有効成分の組合された量を意味する。

【０１０６】

「非経口」なる語は、消化管経由ではなく、何らかの他の経路、例えば皮下、筋肉内、脊髄内または静脈内を意味する。

【０１０７】

本明細書中で用いる「ペプチド」なる語は、３個以上のアミノ酸、典型的には１００個未満のアミノ酸の鎖を含み、ここで、該アミノ酸は、天然に存在するアミノ酸もしくはコード化アミノ酸、または天然に存在しないアミノ酸もしくは非コード化アミノ酸である。天然に存在しないアミノ酸は、インビボで天然に存在しないが、それでも、本明細書に記載されているペプチド構造内に組込まれうるアミノ酸を意味する。本明細書中で用いる「非コード化」は、以下の２０アミノ酸のいずれかのＬ－異性体ではないアミノ酸に関するものである：Ａｌａ、Ｃｙｓ、Ａｓｐ、Ｇｌｕ、Ｐｈｅ、Ｇｌｙ、Ｈｉｓ、Ｈｅ、Ｌｙｓ、Ｌｅｕ、Ｍｅｔ、Ａｓｎ、Ｐｒｏ、Ｇｌｎ、Ａｒｇ、Ｓｅｒ、Ｔｈｒ、Ｖａｌ、Ｔｒｐ、Ｔｙｒ。本明細書中で用いる「コード化」は、以下の２０アミノ酸のいずれかのＬ－異性体であるアミノ酸に関するものである：Ａｌａ、Ｃｙｓ、Ａｓｐ、Ｇｌｕ、Ｐｈｅ、Ｇｌｙ、Ｈｉｓ、Ｈｅ、Ｌｙｓ、Ｌｅｕ、Ｍｅｔ、Ａｓｎ、Ｐｒｏ、Ｇｌｎ、Ａｒｇ、Ｓｅｒ、Ｔｈｒ、Ｖａｌ、Ｔｒｐ、Ｔｙｒ。幾つかの実施形態においては、本明細書に記載されているペプチドおよび変異体ペプチドは配列番号１（これは２９アミノ酸長である）とほぼ同じ長さであり、例えば、２５～３５アミノ酸長である。典型的な長さには、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９または５０アミノ酸長が含まれる。

【０１０８】

典型的には、ポリペプチドおよびタンパク質は、「ペプチド」の長さより大きなポリマー長を有する。

【０１０９】

同様に、「２８位」に対する本明細書における言及は、配列番号１のＮ末端の前に１つのアミノ酸が付加されているグルカゴン類似体に関する対応する２９位を意味するであろう。本明細書中で用いる「アミノ酸修飾」は、（ｉ）配列番号１のアミノ酸を、異なるアミノ酸（天然に存在する若しくはコード化アミノ酸または非コード化若しくは天然に存在しないアミノ酸）で置換する又は置き換えること、（ｉｉ）アミノ酸（天然に存在する若しくはコード化アミノ酸または非コード化若しくは天然に存在しないアミノ酸）を配列番号１に付加すること、あるいは（ｉｉｉ）配列番号１の１以上のアミノ酸を欠失させることを意味する。

【０１１０】

アミノ酸「修飾」は１つのアミノ酸の挿入、欠失または別のアミノ酸での置換を意味する。幾つかの実施形態においては、アミノ酸の置換または置き換えは保存的アミノ酸置換であり、例えば、２、５、７、１０、１１、１２、１３、１４、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２４、２７、２８または２９位の１以上におけるアミノ酸の保存的置換である。本明細書中で用いる「保存的アミノ酸置換」は、１つのアミノ酸が、類似特性（例えば、サイズ、電荷、疎水性、親水性および／または芳香性）を有する別のアミノ酸置換で置換されることであり、以下の５つの群の１つのなかにおける置換を含む：

Ｉ．無極性または弱い極性の小さな脂肪族残基：Ａｌａ、Ｓｅｒ、Ｔｈｒ、Ｐｒｏ、Ｇｌｙ；

ＩＩ．極性負荷電残基ならびにそれらのアミドおよびエステル：Ａｓｐ、Ａｓｎ、Ｇｌｕ

、Ｇｌｎ、システイン酸およびホモシステイン酸；
ＩＩＩ．極性正荷電残基：Ｈｉｓ、Ａｒｇ、Ｌｙｓ；オルニチン（Ｏｒｎ）；
ＩＶ．大きな脂肪族無極性残基：Ｍｅｔ、Ｌｅｕ、Ｈｅ、Ｖａｌ、Ｃｙｓ、ノルロイシン（Ｎｌｅ）、ホモシステイン；
Ｖ．大きな芳香族残基：Ｐｈｅ、Ｔｙｒ、Ｔｒｐ、アセチルフェニルアラニン。

【０１１１】

幾つかの実施形態においては、アミノ酸置換は保存的アミノ酸置換ではなく、例えば、非保存的アミノ酸置換である。

【０１１２】

本明細書中で用いる「荷電アミノ酸」または「荷電残基」なる語は、生理的ｐＨの水溶液中で負に荷電した（すなわち、脱プロトン化した）または正に荷電した（すなわち、プロトン化した）側鎖を含むアミノ酸を意味する。例えば、負荷電アミノ酸には、アスパラギン酸、グルタミン酸、システイン酸、ホモシステイン酸およびホモグルタミン酸が含まれ、正荷電アミノ酸は、アルギニン、リジンおよびヒスチジンが含まれる。荷電アミノ酸には、２０種のコード化アミノ酸および非典型または天然に存在しないまたは非コード化アミノ酸のなかの荷電アミノ酸が含まれる。

【０１１３】

本明細書中で用いる「酸性アミノ酸」なる語は、（アミノ酸のカルボン酸以外の）第２の酸部分（例えば、カルボン酸またはスルホン酸基を含む）を含むアミノ酸を意味する。

【０１１４】

本明細書中で用いる「アシル化アミノ酸」なる語は、それが産生される手段（例えば、ペプチド内にアミノ酸を取り込む前のアシル化、またはペプチド内への取り込みの後のアシル化）には無関係に、天然に存在するアミノ酸にとって非天然であるアシル基を含むアミノ酸を意味する。

【０１１５】

本明細書中で用いる「アルキル化アミノ酸」なる語は、それが産生される手段には無関係に、天然に存在するアミノ酸にとって非天然であるアルキル基を含むアミノ酸を意味する。したがって、本開示のアシル化アミノ酸およびアルキル化アミノ酸は非コード化アミノ酸である。

【０１１６】

本明細書中で用いる、第２受容体と比較した場合の第１受容体に対する或る分子の「選択性」なる語は、以下の比、すなわち、第１受容体における該分子のＥＣ$_{50}$で割り算された第２受容体における該分子のＥＣ$_{50}$を意味する。例えば、第１受容体における１ｎＭのＥＣ$_{50}$および第２受容体における１００ｎＭのＥＣ$_{50}$を有する分子は、第２受容体と比較した場合の第１受容体に対する１００倍の選択性を有する。

【０１１７】

本明細書中で用いる「天然グルカゴン」なる語は、配列番号１からなるペプチドを意味し、「天然ＧＬＰ－１」なる語は、ＧＬＰ－１（７－３６）アミド、ＧＬＰ－１（７－３７）酸またはそれらの２つの化合物の混合物を示す総称である。

【０１１８】

本明細書中で用いる、ある分子の「天然グルカゴンと比較した場合の効力」または「グルカゴン効力」は、グルカゴン受容体における天然グルカゴンのＥＣ$_{50}$により割り算されたグルカゴン受容体における該分子のＥＣ$_{50}$の逆比を意味する。

【０１１９】

本明細書中で用いる、ある分子の「天然ＧＬＰ－１と比較した場合の効力」または「ＧＬＰ－１効力」は、ＧＬＰ－１受容体における天然ＧＬＰ－１のＥＣ$_{50}$により割り算されたＧＬＰ－１受容体における該分子のＥＣ$_{50}$の逆比を意味する。

【図面の簡単な説明】

【０１２０】

【図１】図１は、実施例１８に詳細に記載されているとおり、ビヒクル対照または配列番

号６～１１のペプチドの１日量で処理された食餌誘発性肥満（ＤＩＯ）マウスの累積体重変化（グラム）のグラフを表す。
【図２】図２は、実施例１９に詳細に記載されているとおり、配列番号６～１１のペプチドの１日量で処理されたＤＩＯマウスの、ビヒクル処理対照群に対する累積体重変化（％）のグラフを表す。
【図３】図３は、実施例２０に詳細に記載されているとおり、ビヒクル対照または配列番号６～１１のペプチドの用量で処理されたＤＩＯマウスの食物摂取における累積変化（第０日に対する食物摂取の変化率（％）として表されている）のグラフを表す。
【図４】図４は、実施例２１に詳細に記載されているとおり、ビヒクル対照または配列番号６～１１のペプチドの用量で処理されたＤＩＯマウスの基礎グルコース（ｍｇ／ｄＬ）のグラフを表す。
【発明を実施するための形態】
【０１２１】
発明の詳細な説明
本開示は、ＧＬＰ－１受容体（ＧＬＰ－１）およびグルカゴン（ＧＣＧ）受容体の両方における活性を示すペプチドおよび変異体ペプチドを提供する。これに関して、本開示はＧＬＰ－１受容体／ＧＣＧ受容体コアゴニストペプチドを提供する。典型的な実施形態においては、本開示ペプチドおよび変異体ペプチドは、天然ヒトグルカゴン（配列番号１）と比較してＧＣＧ受容体およびＧＬＰ－１受容体における比較的バランスのとれた活性または効力を示す。
【０１２２】
典型的な実施形態においては、本明細書に記載されているペプチドおよび変異体ペプチドは、天然グルカゴンまたは天然ＧＬＰ－１と比較して、特性における他の改善、例えば、安定性の増強、溶解度の増加、循環中の半減期の延長、作用開始の遅延、作用持続時間の延長、ピークの減弱（例えば、比較的減少した平均ピーク血漿濃度）、およびプロテアーゼ、例えばＤＰＰ－ＩＶに対する抵抗性の改善を示す。
【０１２３】
本明細書に開示されているペプチド配列のいずれかのコンジュゲート、融合タンパク質および多量体も想定される。
【０１２４】
グルカゴンは、グリコーゲン分解および糖新生の刺激により血液グルコースを増加させる急性能力に関して十分に認識されているＧＬＰ－１に構造的に関連したペプチドホルモンである。グルカゴンの投与は、体重減少を含む、げっ歯類の代謝の改善をもたらすことが、６０年以上前に最初に報告されたが（Ｓａｌｔｅｒ，Ａｍ．Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｎｕｔｒ．８：５３５－５３９（１９６０））、これらの結果は、特にインスリン抵抗性２型糖尿病患者における特に高血糖の固有のリスクゆえに、ヒトにおける肥満の治療のための療法におけるグルカゴンの使用につながっていない。
【０１２５】
純粋なＧＬＰ－１受容体アゴニストと比較して増強した効力および安全性を有するバランスのとれたＧＣＧ受容体／ＧＬＰ－１受容体コアゴニストの、げっ歯類の肥満の治療における使用を、同時に得られる血糖コントロールの改善と共に報告されている（Ｄａｙら，Ｎａｔ．Ｃｈｅｍ．Ｂｉｏｌ．５：７４９－７５７（２００９）；Ｐｏｃａｉら，Ｄｉａｂｅｔｅｓ　５８：２２５８－２２６６（２００９））。オキシントモジュリン（ＯＸＭ）はグルカゴンの内因性前駆体であり、食後に空腸－回腸のＬ細胞によりＧＬＰ－１と共に分泌され、比較的低い効力ではあるもののＧＬＰ－１受容体およびグルカゴン受容体におけるバランスのとれたコアゴニストであることが示されている（Ｈｏｌｓｔ，Ｒｅｇｕｌ．Ｐｅｐｔ．９３：４５－５１（２０００）；Ｄｒｕｃｋｅｒ，Ｎａｔ．Ｃｌｉｎ．Ｐｒａｃｔ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．Ｍｅｔａｂ．１：２２－３１（２００５）；Ｂａｌｄｉｓｓｅｒａら，Ｒｅｇｕｌ．Ｐｅｐｔ．２１：１５１－１６６（１９８８）；Ｇｒｏｓら，Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．１３３：６３１－６３８（１９９３）；Ｐｏｃａｉら，前

掲）。肥満被験者における４週間の臨床研究は、ＯＸＭの反復皮下投与が十分に許容され、食物摂取の付随的減少と共に有意な体重減少を引き起こすことを示した（Ｗｙｎｎｅら，Ｄｉａｂｅｔｅｓ　５４：２３９０－２３９５（２００５））。

【０１２６】

Ｄａｙら，Ｐｅｐｔｉｄｅ　Ｓｃｉ．９８：４４３－４５０（２０１２）は、肥満マウスにおけるＧＣＧ受容体媒介性高血糖の予防におけるＧＬＰ－１受容体のバランスの重要性を、それらの２つの受容体に対するマウス受容体効力が様々であるコアゴニストペプチドのファミリーを使用して報告しているが、彼らは、本明細書に開示されているコアゴニストペプチドのバランスのとれた効力または活性を有するコアゴニストペプチドを開示していない。

【０１２７】

これとは対照的に、本発明のＧＣＧ受容体／ＧＬＰ－１受容体コアゴニストペプチドはＧＣＧ受容体およびＧＬＰ－１受容体における比較的バランスのとれた活性または効力を有する。本発明は、２位のＬ－セリンがＤ－セリンで置換されており、１０位のチロシンが、（ｉ）ガンマ－グルタミン酸（γＥ）スペーサーもしくはガンマ－グルタミン酸－ガンマ－グルタミン酸ジペプチド（γＥγＥ）スペーサーによりパルミトイル基に結合したＬ－リジン、または（ｉｉ）ガンマ－グルタミン酸（γＥ）スペーサーもしくはガンマ－グルタミン酸－ガンマ－グルタミン酸ジペプチド（γＥγＥ）スペーサーによりパルミトイル基に結合したパラ－アミノメチルフェニルアラニンで置換されている、配列番号１に示されているアミノ酸配列を有する天然ヒトグルカゴンのアミノ酸配列、および６個までの追加的なアミノ酸置換を含むペプチドを提供し、ここで、該ペプチドはグルカゴン受容体およびＧＬＰ－１受容体のコアゴニストであり、約０．８８～約１．２５、約０．９０～約１．２５、約０．９０～約１．１０、約０．９０～約１．００、または約１．０±０．１２の、ＧＬＰ－１受容体におけるEC_{50}に対するグルカゴン受容体におけるEC_{50}の比を有し、該ペプチドは、所望により、保護基を含んでいてもよく、該保護基は、存在する場合には、該ペプチドのＣ末端カルボキシ基に結合しており、ただし、該ペプチドは配列番号２１のアミノ酸配列を有さない。特定の態様においては、該ペプチドはグルカゴン受容体およびＧＬＰ－１受容体のコアゴニストであり、０．８８、０．８９、０．９０、０．９１、０．９２、０．９３、０．９４、０．９５、０．９６、０．９７、０．９８、０．９９、１．００、１．０１、１．０２、１．０３、１．０４、１．０５、１．０６、１．０７、１．０８、１．０９または１．１０の、ＧＬＰ－１受容体におけるEC_{50}に対するグルカゴン受容体におけるEC_{50}の比を有する。

【０１２８】

本発明は更に、アミノ酸配列

$HX_2QGTX_6TSDX_{10}SX_{12}YLX_{15}X_{16}RX_{18}AQDFVQWLX_{27}DT$（配列番号２０）

を含むペプチドを提供する。ここで、X_2はＤ－セリン、Ｌ－アラニン、α－アミノイソ酪酸（Ａｉｂ）または１－アミノ－シクロブタンカルボン酸であり、X_6はＬ－フェニルアラニン、パラ－フルオロフェニルアラニンまたはトレオ－β－フェニルセリンであり、X_{10}はＬ－リジンまたはパラ－アミノメチルフェニルアラニンであり、X_{12}はＬ－リジンまたはＬ－ロイシンであり、X_{15}はＬ－グルタミン酸またはＬ－ロイシンであり、X_{16}はＬ－アラニン、Ａｉｂ、Ｌ－グルタミン酸またはＬ－バリンであり、X_{18}はＬ－アラニンまたはＬ－アルギニンであり、X_{27}はＬ－ロイシン、メチオニンスルホンまたはＬ－ノルロイシンであり、１０位のアミノ酸はガンマ－グルタミン酸（γＥ）スペーサーもしくはガンマ－グルタミン酸－ガンマ－グルタミン酸ジペプチド（γＥγＥ）スペーサーによりパルミトイル基に結合しており、該ペプチドは、所望により、保護基を含んでいてもよく、該保護基は、存在する場合には、該ペプチドのＣ末端カルボキシ基に結合しており、ただし、該ペプチドは配列番号２１のアミノ酸配列を含まない。該ペプチドはグルカゴン受容体およびＧＬＰ－１受容体のコアゴニストであり、約０．８８～約１．２５、約０．９０～約１．２５、約０．９０～約１．１０、約０．９０～約１．００、また

は約１．０±０．１２の、ＧＬＰ－１受容体におけるEC_{50}に対するグルカゴン受容体におけるEC_{50}の比を有する。該ペプチドはグルカゴン受容体およびＧＬＰ－１受容体のコアゴニストであり、０．８８、０．８９、０．９０、０．９１、０．９２、０．９３、０．９４、０．９５、０．９６、０．９７、０．９８、０．９９、１．００、１．０１、１．０２、１．０３、１．０４、１．０５、１．０６、１．０７、１．０８、１．０９または１．１０の、ＧＬＰ－１受容体におけるEC_{50}に対するグルカゴン受容体におけるEC_{50}の比を有する。

【０１２９】

本発明は更に、アミノ酸配列

$HX_2QGTX_6TSDX_{10}SX_{12}YLX_{15}X_{16}RX_{18}AQDFVQWLX_{27}DT$（配列番号２０）

を含む又はそれからなるペプチドを提供する。ここで、X_2はＤ－セリン、Ｌ－アラニン、α－アミノイソ酪酸（Ａｉｂ）または１－アミノ－シクロブタンカルボン酸であり、X_6はＬ－フェニルアラニン、パラ－フルオロフェニルアラニンまたはトレオ－β－フェニルセリンであり、X_{10}はＬ－リジンまたはパラ－アミノメチルフェニルアラニンであり、X_{12}はＬ－リジンまたはＬ－ロイシンであり、X_{15}はＬ－グルタミン酸またはＬ－ロイシンであり、X_{16}はＬ－アラニン、Ａｉｂ、Ｌ－グルタミン酸またはＬ－バリンであり、X_{18}はＬ－アラニンまたはＬ－アルギニンであり、X_{27}はＬ－ロイシン、メチオニンスルホンまたはＬ－ノルロイシンであり、１０位のアミノ酸はガンマ－グルタミン酸（γＥ）スペーサーもしくはガンマ－グルタミン酸－ガンマ－グルタミン酸ジペプチド（γＥγＥ）スペーサーによりパルミトイル基に結合しており、該ペプチドは、所望により、保護基を含んでいてもよく、該保護基は、存在する場合には、該ペプチドのＣ末端カルボキシ基に結合しており、ただし、該ペプチドは配列番号２１のアミノ酸配列を含まない。該ペプチドはグルカゴン受容体およびＧＬＰ－１受容体のコアゴニストであり、約０．８８～約１．２５、約０．９０～約１．２５、約０．９０～約１．１０、約０．９０～約１．００、または約１．０±０．１２の、ＧＬＰ－１受容体におけるEC_{50}に対するグルカゴン受容体におけるEC_{50}の比を有する。該ペプチドはグルカゴン受容体およびＧＬＰ－１受容体のコアゴニストであり、０．８８、０．８９、０．９０、０．９１、０．９２、０．９３、０．９４、０．９５、０．９６、０．９７、０．９８、０．９９、１．００、１．０１、１．０２、１．０３、１．０４、１．０５、１．０６、１．０７、１．０８、１．０９または１．１０の、ＧＬＰ－１受容体におけるEC_{50}に対するグルカゴン受容体におけるEC_{50}の比を有する。

【０１３０】

本発明のペプチドの例を表１に示す。

【表１】

表1

配列番号	ペプチド
6	HsQGTFTSDK(γEC$_{16}$)SKYLDARAAQDFVQWLLDT-NH$_2$
7	HsQGTFTSDK(γEγEC$_{16}$)SKYLDVRRAQDFVQWLLDT-NH$_2$
8	HsQGTFTSDK(γEγEC$_{16}$)SKYLDVRAAQDFVQWLLDT-NH$_2$
9	HU**V**GTFTSDK(γEγEC$_{16}$)SKYLDURAAQDFVQWLλDT-NH$_2$
10	HsQGTFTSDK(γEγEC$_{16}$)SKYLDARAAQDFVQWLLDT-NH$_2$
12	AcHAQGTFTSDK(γEγEC$_{16}$)SKYLDERAAQDFVQWLLDT-NH$_2$
13	HsQGTFTSDK(γEγEC$_{16}$)SKYL**E**ARAAQDFVQWLLDT-NH$_2$
14	HsQGT**pFF**TSDK(γEγEC$_{16}$)SKYLDERAAQDFVQWLLDT-NH$_2$
15	HsQGTFTSDK(γEγEC16)SKYLDERAAQDFVQWL**2**DT-NH$_2$
16	HsQGTFTSDK(γEγEC16)SLYLDERAAQDFVQWLLDT-NH$_2$
17	HsQGTFTSDpAF(γEγEC16)SKYLDARAAQDFVQWLLDT-NH$_2$
18	H‡QGTFTSDK(γEγEC16)SKYLDERAAQDFVQWLLDT-NH$_2$
19	HsQGT**tβP**TSDK(γEγEC16)SKYLDERAAQDFVQWLLDT-NH$_2$

s = D-セリン; U = α- アミノイソ酪酸 (Aib); λ =ノルロイシン(Nle); pA = パラ-アミノメチルフェニルアラニン ; 2 = メチオニンスルホン ; ‡ = 1-アミノ-1-シクロブタンカルボン酸; **tβP** = トレオ-β-フェニルセリン; Ac = アセチル ; pFF = p-フルオロフェニルアラニン

【０１３１】

前記例に示されているとおり、本発明のＧＣＧ受容体／ＧＬＰ－１受容体コアゴニストペプチドはＧＣＧ受容体における約０．０２～約１．０４ｎＭのＥＣ$_{50}$およびＧＬＰ－１受容体における約０．０３～約１．３ｎＭのＥＣ$_{50}$を有する。特定の態様においては、ＧＣＧ受容体／ＧＬＰ－１受容体コアゴニストペプチドは、約０．８８～約１．２５、約０．９０～約１．２５、約０．９０～約１．１０、約０．９０～約１．００、または約１．０±０．１２の、ＧＬＰ－１受容体におけるＥＣ$_{50}$に対するグルカゴン受容体におけるＥＣ$_{50}$の比を有する。したがって、本発明は、ＧＬＰ－１受容体およびＧＣＧ受容体に対する相対的なバランスのとれたアゴニスト活性または効力を有するペプチドであって、ＧＣＧ受容体活性化に伴う高血糖リスクを低減しつつ、体重減少のための最適な治療プロファイルを示すペプチドを提供する。

【０１３２】

本発明は、２位のＬ－セリンがＤ－セリンで置換されており、１０位のチロシンが、（

ｉ）ガンマ－グルタミン酸（γＥ）スペーサーもしくはガンマ－グルタミン酸－ガンマ－グルタミン酸ジペプチド（γＥγＥ）スペーサーによりパルミトイル基に結合したＬ－リジン、または（ｉｉ）ガンマ－グルタミン酸（γＥ）スペーサーもしくはガンマ－グルタミン酸－ガンマ－グルタミン酸ジペプチド（γＥγＥ）スペーサーによりパルミトイル基に結合したパラ－アミノメチルフェニルアラニンで置換されている、配列番号１に示されているアミノ酸配列を有する天然ヒトグルカゴンのアミノ酸配列、および６個までの追加的なアミノ酸置換を含む１以上のペプチドと、医薬上許容される担体とを含む又はそれらからなる組成物を提供し、ここで、該ペプチドはグルカゴン受容体およびＧＬＰ－１受容体のコアゴニストであり、約０．８８～約１．２５、約０．９０～約１．２５、約０．９０～約１．１０、約０．９０～約１．００、または約１．０±０．１２の、ＧＬＰ－１受容体におけるＥＣ$_{50}$に対するグルカゴン受容体におけるＥＣ$_{50}$の比を有し、該ペプチドは、所望により、保護基を含んでいてもよく、該保護基は、存在する場合には、該ペプチドのＣ末端カルボキシ基に結合しており、ただし、該ペプチドは配列番号２１のアミノ酸配列を有さない。特定の態様においては、該ペプチドはグルカゴン受容体およびＧＬＰ－１受容体のコアゴニストであり、０．８８、０．８９、０．９０、０．９１、０．９２、０．９３、０．９４、０．９５、０．９６、０．９７、０．９８、０．９９、１．００、１．０１、１．０２、１．０３、１．０４、１．０５、１．０６、１．０７、１．０８、１．０９または１．１０の、ＧＬＰ－１受容体におけるＥＣ$_{50}$に対するグルカゴン受容体におけるＥＣ$_{50}$の比を有する。

【０１３３】

本発明は更に、アミノ酸配列

ＨＸ$_{2}$ＱＧＴＸ$_{6}$ＴＳＤＸ$_{10}$ＳＸ$_{12}$ＹＬＸ$_{15}$Ｘ$_{16}$ＲＸ$_{18}$ＡＱＤＦＶＱＷＬＸ$_{27}$ＤＴ（配列番号２０）

を含む又はそれからなるペプチドおよび医薬上許容される担体を提供する。ここで、Ｘ$_{2}$はＤ－セリン、Ｌ－アラニン、α－アミノイソ酪酸（Ａｉｂ）または１－アミノ－シクロブタンカルボン酸であり、Ｘ$_{6}$はＬ－フェニルアラニン、パラ－フルオロフェニルアラニンまたはトレオ－β－フェニルセリンであり、Ｘ$_{10}$はＬ－リジンまたはパラ－アミノメチルフェニルアラニンであり、Ｘ$_{12}$はＬ－リジンまたはＬ－ロイシンであり、Ｘ$_{15}$はＬ－グルタミン酸またはＬ－ロイシンであり、Ｘ$_{16}$はＬ－アラニン、Ａｉｂ、Ｌ－グルタミン酸またはＬ－バリンであり、Ｘ$_{18}$はＬ－アラニンまたはＬ－アルギニンであり、Ｘ$_{27}$はＬ－ロイシン、メチオニンスルホンまたはＬ－ノルロイシンであり、１０位のアミノ酸はガンマ－グルタミン酸（γＥ）スペーサーもしくはガンマ－グルタミン酸－ガンマ－グルタミン酸ジペプチド（γＥγＥ）スペーサーによりパルミトイル基に結合しており、該ペプチドは、所望により、保護基を含んでいてもよく、該保護基は、存在する場合には、該ペプチドのＣ末端カルボキシ基に結合しており、ただし、該ペプチドは配列番号２１のアミノ酸配列を含まない。該ペプチドはグルカゴン受容体およびＧＬＰ－１受容体のコアゴニストであり、約０．８８～約１．２５、約０．９０～約１．２５、約０．９０～約１．１０、約０．９０～約１．００、または約１．０±０．１２の、ＧＬＰ－１受容体におけるＥＣ$_{50}$に対するグルカゴン受容体におけるＥＣ$_{50}$の比を有する。該ペプチドはグルカゴン受容体およびＧＬＰ－１受容体のコアゴニストであり、０．８８、０．８９、０．９０、０．９１、０．９２、０．９３、０．９４、０．９５、０．９６、０．９７、０．９８、０．９９、１．００、１．０１、１．０２、１．０３、１．０４、１．０５、１．０６、１．０７、１．０８、１．０９または１．１０の、ＧＬＰ－１受容体におけるＥＣ$_{50}$に対するグルカゴン受容体におけるＥＣ$_{50}$の比を有する。

【０１３４】

本発明は更に、２位のＬ－セリンがＤ－セリンで置換されており、１０位のチロシンが、（ｉ）ガンマ－グルタミン酸（γＥ）スペーサーもしくはガンマ－グルタミン酸－ガンマ－グルタミン酸ジペプチド（γＥγＥ）スペーサーによりパルミトイル基に結合したＬ－リジン、または（ｉｉ）ガンマ－グルタミン酸（γＥ）スペーサーもしくはガンマ－グルタミン酸－ガンマ－グルタミン酸ジペプチド（γＥγＥ）スペーサーによりパルミトイ

ル基に結合したパラ－アミノメチルフェニルアラニンで置換されている、配列番号１に示されているアミノ酸配列を有する天然ヒトグルカゴンのアミノ酸配列、および６個までの追加的なアミノ酸置換を含むペプチドを提供し、ここで、該ペプチドはグルカゴン受容体およびＧＬＰ－１受容体のコアゴニストであり、約０．８８～約１．２５、約０．９０～約１．２５、約０．９０～約１．１０、約０．９０～約１．００、または約１．０±０．１２の、ＧＬＰ－１受容体におけるEC_{50}に対するグルカゴン受容体におけるEC_{50}の比を有し、該ペプチドは、所望により、保護基を含んでいてもよく、該保護基は、存在する場合には、該ペプチドのＣ末端カルボキシ基に結合しており、ただし、該ペプチドは配列番号２１のアミノ酸配列を有さない。

【０１３５】

特定の態様においては、１６位のセリンはＤ－アラニンまたはＬ－アラニンで置換されており、１８位のアルギニンはＬ－アラニンで置換されており、２７位のメチオニンはＬ－ロイシンで置換されており、２９位のアスパラギンはＬ－ロイシンで置換されており、あるいはそれらの組合せの置換が施されている。

【０１３６】

特定の態様においては、１６位のセリンはＤ－アラニンまたはＬ－アラニンで置換されており、１８位のアルギニンはＬ－アラニンで置換されており、２７位のメチオニンはＬ－ロイシンで置換されており、２９位のアスパラギンはＬ－ロイシンで置換されている。

【０１３７】

本発明は更に、（ｉ）２位のＬ－セリンがＤ－セリンで置換されており、１０位のチロシンが、（ｉ）ガンマ－グルタミン酸（γＥ）スペーサーもしくはガンマ－グルタミン酸－ガンマ－グルタミン酸ジペプチド（γＥγＥ）スペーサーによりパルミトイル基に結合したＬ－リジン、または（ｉｉ）ガンマ－グルタミン酸（γＥ）スペーサーもしくはガンマ－グルタミン酸－ガンマ－グルタミン酸ジペプチド（γＥγＥ）スペーサーによりパルミトイル基に結合したパラ－アミノメチルフェニルアラニンで置換されている、配列番号１に示されている天然ヒトグルカゴンのアミノ酸配列、および６個までの追加的なアミノ酸置換を有する又はそれらからなるペプチドと、（ｉｉ）医薬上許容される担体とを含む組成物を提供し、ここで、該ペプチドはグルカゴン受容体およびＧＬＰ－１受容体のコアゴニストであり、約０．８８～約１．２５、約０．９０～約１．２５、約０．９０～約１．１０、約０．９０～約１．００、または約１．０±０．１２の、ＧＬＰ－１受容体におけるEC_{50}に対するグルカゴン受容体におけるEC_{50}の比を有し、該ペプチドは、所望により、保護基を含んでいてもよく、該保護基は、存在する場合には、該ペプチドのＣ末端カルボキシ基に結合しており、ただし、該ペプチドは配列番号２１のアミノ酸配列を有さない。

【０１３８】

本発明は更に、表１に示されているペプチドの１以上と医薬上許容される担体とを含む又はそれらからなる組成物を含む。

【０１３９】

医薬組成物

更に、個体における代謝障害の治療のための、本明細書に開示されているコアゴニストペプチドの１以上の治療的有効量を含む医薬組成物を提供する。そのような障害には、肥満、メタボリックシンドロームまたはＸ症候群、ＩＩ型糖尿病、糖尿病の合併症、例えば網膜症、高血圧症、脂質異常症、心血管疾患、胆石、骨関節炎、および特定の形態の癌が含まれるが、これらに限定されるものではない。本発明における肥満関連障害は肥満に関連している、または肥満により引き起こされる、または肥満から生じる。

【０１４０】

「肥満」は、過剰な体脂肪が存在する状態である。肥満の実施上の定義は、身長（メートル）の２乗で体重を割り算することにより算出されるボディ・マス・インデックス（ＢＭＩ）（ｋｇ／ｍ２）に基づいている。「肥満」とは、他の点では健康な対象（被験者）が３０ｋｇ／ｍ２以上のボディ・マス・インデックス（ＢＭＩ）を有する状態、または少

なくとも１つの併存疾患を有する対象が２７ｋｇ／ｍ２以上のＢＭＩを有する状態を意味する。「肥満対象」は、３０ｋｇ／ｍ２以上のボディ・マス・インデックス（ＢＭＩ）を有する、他の点では健康な対象、または２７ｋｇ／ｍ２以上のＢＭＩを有する、少なくとも１つの併存疾患を有する対象を意味する。「肥満のリスクを有する対象」は、２５ｋｇ／ｍ２～３０ｋｇ／ｍ２未満のＢＭＩを有する、他の点では健康な対象、または２５ｋｇ／ｍ２～２７ｋｇ／ｍ２未満のＢＭＩを有する、少なくとも１つの併存疾患を有する対象を意味する。

【０１４１】

肥満に関連したリスクの増加は、アジア人においては、より低いボディ・マス・インデックス（ＢＭＩ）で生じる。日本を含むアジア諸国では、「肥満」は、体重減少を要する又は体重減少により改善するであろう少なくとも１つの肥満誘発性または肥満関連併存疾患を有する対象が、２５ｋｇ／ｍ２以上のＢＭＩを有する状態を意味する。日本を含むアジア諸国では、「肥満対象」は、体重減少を要する又は体重減少により改善するであろう少なくとも１つの肥満誘発性または肥満関連併存疾患を有する、２５ｋｇ／ｍ２以上のＢＭＩを有する対象を意味する。アジア諸国では、「肥満のリスクを有する対象」は、２３ｋｇ／ｍ２～２５ｋｇ／ｍ２未満のＢＭＩを有する対象である。

【０１４２】

本明細書中で用いる「肥満」なる語は肥満の前記定義の全てを含むと意図される。

【０１４３】

肥満誘発性または肥満関連併存疾患には、糖尿病、インスリン非依存性糖尿病－２型、耐糖能異常、空腹時血糖異常、インスリン抵抗性症候群、脂質異常症、高血圧、高尿酸血症、痛風、冠動脈疾患、心筋梗塞、狭心症、睡眠時無呼吸症候群、ピックウィック症候群、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、脂肪肝；脳梗塞、脳血栓症、一過性脳虚血発作、整形外科的障害、変形性関節炎、腰痛（ｌｕｍｂｏｄｙｎｉａ）、月経異常および不妊が含まれるが、これらに限定されるものではない。特に、併存疾患には、高血圧症、高脂血症、脂質異常症、耐糖能異常、心血管疾患、睡眠時無呼吸、糖尿病および他の肥満関連状態が含まれる。

【０１４４】

（肥満および肥満関連障害の）「治療」は、肥満対象の体重を減少または維持させるための、本発明の化合物の投与を意味する。１つの治療結果は、肥満対象の体重が、本発明の化合物の投与の直前のその対象の体重と比較して減少することである。もう１つの治療結果は、ダイエット、運動または薬物療法の結果として既に減少した体重の再増加の予防でありうる。もう１つの治療結果は肥満関連疾患の発生および／または重症度の低減でありうる。該治療は、適切には、対象による食物またはカロリー摂取の減少、例えば、総食物摂取の減少、または食事の特定の成分（例えば、炭水化物または脂肪）の摂取の減少、および／または栄養吸収の抑制、および／または代謝速度の減少の抑制、および体重減少を要する患者における体重減少をもたらしうる。該治療はまた、代謝速度の変化、例えば、代謝速度の増加（これは、代謝速度の減少の抑制の代わりに、またはそれに加えて生じうる）、および／または通常は体重減少から生じる代謝抵抗性の最小化をもたらしうる。

【０１４５】

（肥満および肥満関連障害の）「予防」は、肥満のリスクを有する対象の体重を減少または維持させるための、本発明の化合物の投与を意味する。１つの予防結果は、肥満のリスクを有する対象の体重が、本発明の化合物の投与の直前のその対象の体重と比較して減少することである。もう１つの予防結果は、ダイエット、運動または薬物療法の結果として既に減少した体重の再増加の予防でありうる。もう１つの予防結果は、肥満のリスクを有する対象における肥満の発生開始の前に治療投与を行った場合の、肥満の発生の予防でありうる。もう１つの治療結果は、肥満のリスクを有する対象における肥満の発生開始の前に治療投与を行った場合の、肥満関連障害の発生および／または重症度の低減でありうる。更に、既に肥満の対象において治療を開始した場合、そのような治療は肥満関連障害、例えば動脈硬化症、ＩＩ型糖尿病、多嚢胞性卵巣疾患、心血管疾患、変形性関節症、皮

膚障害、高血圧、インスリン抵抗性、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症および胆石症（これらに限定されるものではない）の発生、進行または重症化を予防しうる。

【０１４６】

本発明における肥満関連障害は肥満に関連している、または肥満により引き起こされる、または肥満から生じる。肥満関連障害の例には、過食および過食症、高血圧、糖尿病、血漿インスリン濃度の上昇およびインスリン抵抗性、脂質異常症、高脂血症、子宮内膜癌、乳癌、前立腺癌および結腸癌、変形性関節症、閉塞性睡眠時無呼吸、胆石症、胆石、心疾患、異常な心臓リズムおよび不整脈、心筋梗塞、うっ血性心不全、冠状動脈性心疾患、突然死、脳卒中、多嚢胞性卵巣疾患、頭蓋咽頭腫、プラダー・ウィリー症候群、フレーリッヒ症候群、ＧＨ欠乏患者、正常変異低身長、ターナー症候群、および代謝活性の低下または総除脂肪体重の百分率としての安静時エネルギー消費の減少を示す他の病的状態、例えば、急性リンパ性白血病を有する小児が含まれる。肥満関連障害の他の例としては、Ｘ症候群としても公知であるメタボリック症候群、インスリン抵抗性症候群、性機能および生殖機能不全、例えば不妊症など、男性における性腺機能低下症および女性における多毛症、胃腸運動障害、例えば肥満関連胃食道逆流、呼吸器障害、例えば肥満低換気症候群（ピックウィック症候群）、心血管障害、炎症、例えば血管系の全身性炎症、動脈硬化症、高コレステロール血症、高尿酸血症、腰痛、胆嚢疾患、痛風および腎臓癌が挙げられる。本発明の化合物は、肥満の続発的結果のリスクの低減、例えば、左心室肥大のリスクの低減にも有用である。

【０１４７】

本明細書中で用いる「糖尿病」なる語は、インスリン依存性糖尿病（ＩＤＤＭ；Ｉ型糖尿病としても公知）およびインスリン非依存性糖尿病（ＮＩＤＤＭ；ＩＩ型糖尿病としても公知）の両方を含む。Ｉ型糖尿病またはインスリン依存性糖尿病は、グルコース利用を調節するホルモンであるインスリンの絶対的な欠乏により生じる。ＩＩ型糖尿病またはインスリン非依存性糖尿病（すなわち、非インスリン依存性糖尿病）は、しばしば、インスリンレベルが正常である又は更には上昇している場合にも生じ、インスリンに組織が適切に応答し得ない結果であるらしい。ＩＩ型糖尿病のほとんども肥満性である。本発明の化合物は、Ｉ型糖尿病およびＩＩ型糖尿病の両方を治療するのに有用である。該化合物はＩＩ型糖尿病の治療に特に有効である。本発明の化合物は妊娠糖尿病の治療および／または予防にも有用である。

【０１４８】

米国特許第６，８５２，６９０号（その全体を参照により本明細書に組み入れることとする）は、栄養的有効量の１以上の栄養素またはそれらのいずれかの組合せと１以上のインスリン分泌性ペプチドとを含む製剤を非糖尿病患者に投与することを含む、栄養素の代謝を増強するための方法を開示している。本明細書に開示されているコアゴニストペプチドはインスリン分泌性であり、グルコース代謝障害、例えばインスリン抵抗性を示すが明白な糖尿病を有さない患者、および何らかの理由により消化管経由で栄養を摂取できない患者に投与されうる。そのような患者には、手術患者、昏睡状態の患者、ショック状態の患者、消化器疾患を有する患者、消化ホルモン疾患を有する患者などが含まれる。特に、肥満患者、アテローム性動脈硬化症患者、血管疾患患者、妊娠糖尿病を有する患者、肝疾患、例えば肝硬変を有する患者、末端肥大症を有する患者、グルココルチコイド過剰、例えばコルチゾール処置またはクッシング病を有する患者、外傷、自己および手術などの後で生じる活性化対抗制御的ホルモンを有する患者、高トリグリセリド血症を有する患者、ならびに慢性膵炎を有する患者は、本発明に従い、患者を低血糖または高血糖にさらすことなく、容易かつ適切に栄養供給されうる。特に、そのような患者への投与は、約１６０～１８０ミリグラム／デシリットルのいわゆる腎閾値未満に患者の血漿グルコースを維持しつつ、栄養およびカロリー必要物を可能な限り迅速に患者に運搬するために治療を行うことを目的としている。腎閾値をぎりぎり下回るグルコースレベルを有さない正常患者も前記のとおりに本発明に従い治療されうるが、グルコース代謝異常を有する患者、例えば、腎閾値をぎりぎり上回る血漿グルコースレベルを有する高血糖患者も、それらの状態に

適した療法が受けられる。特に、断続的な間隔で腎閾値未満の高血糖値を有するそのような患者は、以下のレジメンのいずれかによるインスリン分泌性ペプチドと栄養素との併用療法を受けることが可能である。そのような高血糖に罹患していない正常患者も、本明細書に開示されているペプチド類似体を使用して治療されうる。

【０１４９】

本明細書に開示されているコアゴニストペプチドは、医薬上許容される担体と組合された場合、医薬組成物において使用されうる。そのような組成物は、本明細書に開示されているコアゴニストペプチドの１以上の治療的有効量と医薬上許容される担体とを含む。そのような組成物は（本明細書に開示されているコアゴニストペプチドおよび担体に加えて）希釈剤、充填剤、塩、バッファー、安定剤、可溶化剤、および当技術分野でよく知られた他の物質をも含みうる。本明細書に開示されているコアゴニストペプチドを含む組成物は、塩が医薬上許容されるものである限り、所望により、塩の形態で投与されうる。塩は、合成有機化学の分野の当業者に公知の標準的な方法を用いて製造されうる。本明細書に開示されているコアゴニストペプチドは多量体（例えば、ヘテロ二量体またはホモ二量体）、またはそれ自体もしくは他のペプチドとの複合体でありうる。したがって、本発明の医薬組成物は、そのような多量体または複合体形態の、本明細書に開示されている１以上のコアゴニストペプチドを含みうる。

【０１５０】

該医薬組成物は、本明細書に開示されている１以上のコアゴニストペプチド、本明細書に開示されている１以上のコアゴニストペプチド、および代謝障害を治療するための１以上の他の物質を含むことが可能であり、あるいは本明細書に開示されている１以上のコアゴニストペプチドを含む医薬組成物は、代謝障害を治療するための物質を含む医薬組成物と共に同時に使用されうる。そのような障害には、肥満、メタボリックシンドロームまたはＸ症候群、ＩＩ型糖尿病、糖尿病の合併症、高血圧、脂質異常症、心血管疾患、胆石、骨関節炎、および特定の形態の癌が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【０１５１】

医薬組成物が、代謝障害を治療するための別の物質を含む場合、あるいは治療が、代謝障害を治療するための物質を含む第２の医薬組成物を含む場合、該物質には、カンナビノイド（ＣＢ１）受容体アンタゴニスト、グルカゴン様ペプチド１（ＧＬＰ－１）受容体アゴニスト、グルカゴン受容体アンタゴニスト、リパーゼインヒビター、レプチン、テトラヒドロリプスタチン、２－４－ジニトロフェノール、アカルボース、シブトラミン、フェンタミン、脂肪吸収ブロッカー、シンバスタチン、メバスタチン、エゼチミブ、アトルバスタチン、シタグリプチン、メトホルミン、オルリスタット、Ｑｎｅｘａ、トピラマート、ナルトレキソン、ブプロピオン、フェンテルミン、ロサルタン、ヒドロクロロチアジドと組合されたロサルタンなどが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【０１５２】

本明細書に記載されているコアゴニストペプチドと組合せて別々に又は同じ医薬組成物において投与されうる他の有効成分の例には以下のものが含まれるが、それらに限定されるものではない：

（１）他のジペプチジルペプチダーゼＩＶ（ＤＰＰ－４）インヒビター［例えば、シタグリプチン（ｓｉｔａｇｌｉｐｔｉｎ）、アログリプチン（ａｌｏｇｌｉｐｔｉｎ）、リナグリプチン（ｌｉｎａｇｌｉｐｔｉｎ）、ビルダグリプチン（ｖｉｌｄａｇｌｉｐｔｉｎ）、サクサグリプチン（ｓａｘａｇｌｉｐｔｉｎ）およびオマリグリプチン（ｏｍａｒｉｇｌｉｐｔｉｎ）］；

（２）インスリン増感剤、例えば、（ｉ）ＰＰＡＲγアゴニスト、例えばグリタゾン（ｇｌｉｔａｚｏｎｅ）［例えば、ピオグリタゾン（ｐｉｏｇｌｉｔａｚｏｎｅ）、ＡＭＧ１３１、ＭＢＸ２０４４、ミトグリタゾン（ｍｉｔｏｇｌｉｔａｚｏｎｅ）、ロベグリタゾン（ｌｏｂｅｇｌｉｔａｚｏｎｅ）、ＩＤＲ－１０５、ロシグリタゾン（ｒｏｓｉｇｌｉｔａｚｏｎｅ）およびバラグリタゾン（ｂａｌａｇｌｉｔａｚｏｎｅ）］、および他のＰＰＡＲリガンド、例えば、（１）ＰＰＡＲα／γデュアルアゴニスト［例えば、ＺＹＨ

２、ＺＹＨ１、ＧＦＴ５０５、チグリタザル（ｃｈｉｇｌｉｔａｚａｒ）、ムラグリタザル（ｍｕｒａｇｌｉｔａｚａｒ）、アレグリタザル（ａｌｅｇｌｉｔａｚａｒ）、ソデルグリタザル（ｓｏｄｅｌｇｌｉｔａｚａｒ）およびナベグリタザル（ｎａｖｅｇｌｉｔａｚａｒ）］；（２）ＰＰＡＲαアゴニスト、例えばフェノフィブリン酸誘導体［例えば、ゲムフィブロジル（ｇｅｍｆｉｂｒｏｚｉｌ）、クロフィブラート（ｃｌｏｆｉｂｒａｔｅ）、シプロフィブラート（ｃｉｐｒｏｆｉｂｒａｔｅ）、フェノフィブラート（ｆｅｎｏｆｉｂｒａｔｅ）、ベザフィブラート（ｂｅｚａｆｉｂｒａｔｅ）］、（３）選択的ＰＰＡＲγモジュレーター（ＳＰＰＡＲγＭ）、（例えば、ＷＯ　０２　０２／０６０３８８、ＷＯ　０２／０８１８８、ＷＯ　２００４／０１９８６９、ＷＯ　２００４／０２０４０９、ＷＯ　２００４／０２０４０８およびＷＯ　２００４／０６６９６３に開示されているもの）；および（４）ＰＰＡＲγ部分アゴニスト；（ｉｉ）ビグアニド、例えばメトホルミン（ｍｅｔｆｏｒｍｉｎ）およびその医薬上許容される塩、特に塩酸メトホルミン、およびその持続放出製剤、例えばＧｌｕｍｅｔｚａ（商標）、Ｆｏｒｔａｍｅｔ（商標）およびＧｌｕｃｏｐｈａｇｅＸＲ（商標）；および（ｉｉｉ）タンパク質チロシンホスファターゼ－１Ｂ（ＰＴＰ－１Ｂ）インヒビター（例えば、ＩＳＩＳ－１１３７１５およびＴＴＰ８１４）；

（３）インスリンまたはインスリン類似体［例えば、インスリン・デテミル（ｄｅｔｅｍｉｒ）、インスリン・グルリシン（ｇｌｕｌｉｓｉｎｅ）、インスリン・デグルデック（ｄｅｇｌｕｄｅｃ）、インスリン・グラルギン（ｇｌａｒｇｉｎｅ）、インスリン・リスプロ（ｌｉｓｐｒｏ）およびそれぞれの吸入可能製剤］；

（４）レプチンおよびレプチン誘導体およびアゴニスト；

（５）アミリンおよびアミリン類似体［例えば、プラムリンチド（ｐｒａｍｌｉｎｔｉｄｅ）］；

（６）スルホニル尿素および非スルホニル尿素インスリン分泌促進物質［例えば、トルブタミド（ｔｏｌｂｕｔａｍｉｄｅ）、グリブリド（ｇｌｙｂｕｒｉｄｅ）、グリピジド（ｇｌｉｐｉｚｉｄｅ）、グリメピリド（ｇｌｉｍｅｐｉｒｉｄｅ）、ミチグリニド（ｍｉｔｉｇｌｉｎｉｄｅ）、メグリチニド（ｍｅｇｌｉｔｉｎｉｄｅ）、ナテグリニド（ｎａｔｅｇｌｉｎｉｄｅ）およびレパグリニド（ｒｅｐａｇｌｉｎｉｄｅ）］；

（７）α－グルコシダーゼインヒビター［例えば、アカルボース（ａｃａｒｂｏｓｅ）、ボグリボース（ｖｏｇｌｉｂｏｓｅ）およびミグリトール（ｍｉｇｌｉｔｏｌ）］；

（８）グルカゴン受容体アンタゴニスト［例えば、ＷＯ　９８／０４５２８、ＷＯ　９９／０１４２３、ＷＯ　００／３９０８８およびＷＯ　００／６９８１０に開示されているもの］；

（９）インクレチン模倣体、例えばＧＬＰ－１、ＧＬＰ－１類似体、誘導体および模倣体；ならびにＧＬＰ－１受容体アゴニスト［例えば、デュラグルチド（ｄｕｌａｇｌｕｔｉｄｅ）、セマグルチド（ｓｅｍａｇｌｕｔｉｄｅ）、アルビグルチド（ａｌｂｉｇｌｕｔｉｄｅ）、エキセナチド（ｅｘｅｎａｔｉｄｅ）、リラグルチド（ｌｉｒａｇｌｕｔｉｄｅ）、リキシセナチド（ｌｉｘｉｓｅｎａｔｉｄｅ）、タスポグルチド（ｔａｓｐｏｇｌｕｔｉｄｅ）、ＣＪＣ－１１３１およびＢＩＭ－５１０７７、例えば、それらの鼻腔内製剤、経皮製剤および週１回の製剤］；

（１０）ＬＤＬコレステロール低下剤、例えば、（ｉ）ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼインヒビター［例えば、シンバスタチン（ｓｉｍｖａｓｔａｔｉｎ）、ロバスタチン（ｌｏｖａｓｔａｔｉｎ）、プラバスタチン（ｐｒａｖａｓｔａｔｉｎ）、クリバスタチン（ｃｒｉｖａｓｔａｔｉｎ）、フルバスタチン（ｆｌｕｖａｓｔａｔｉｎ）、アトルバスタチン（ａｔｏｒｖａｓｔａｔｉｎ）、ピタバスタチン（ｐｉｔａｖａｓｔａｔｉｎ）およびロスバスタチン（ｒｏｓｕｖａｓｔａｔｉｎ）］、（ｉｉ）胆汁酸封鎖剤［例えば、コレスチラン（ｃｏｌｅｓｔｉｌａｎ）、コレスチミド（ｃｏｌｅｓｔｉｍｉｄｅ）、コレセバラム（ｃｏｌｅｓｅｖａｌａｍ）塩酸塩、コレスチポール（ｃｏｌｅｓｔｉｐｏｌ）、コレスチラミン（ｃｈｏｌｅｓｔｙｒａｍｉｎｅ）、架橋デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体］、（ｉｉｉ）コレステロール吸収のインヒビター［例えば、エゼチミ

ブ（ｅｚｅｔｉｍｉｂｅ）］、および（ｉｖ）アシルＣｏＡ：コレステロールアシルトランスフェラーゼインヒビター［例えば、アバシミブ（ａｖａｓｉｍｉｂｅ）］；

（１１）ＨＤＬ上昇薬（例えば、ナイアシンおよびニコチン酸受容体アゴニスト、およびそれらの持続放出形態；ナイアシン持続放出とＤＰ－１アンタゴニストＭＫ－５２４との組合せであるＭＫ－５２４Ａ）；

（１２）抗肥満化合物；

（１３）炎症状態における使用を意図した物質、例えばアスピリン、非ステロイド性抗炎症薬またはＮＳＡＩＤ、グルココルチコイド、および選択的シクロオキシゲナーゼ－２またはＣＯＸ－２インヒビター；

（１４）抗高血圧剤、例えばＡＣＥインヒビター［例えば、リシノプリル（ｌｉｓｉｎｏｐｒｉｌ）、エナラプリル（ｅｎａｌａｐｒｉｌ）、ラミプリル（ｒａｍｉｐｒｉｌ）、カプトプリル（ｃａｐｔｏｐｒｉｌ）、キナプリル（ｑｕｉｎａｐｒｉｌ）およびタンドラプリル（ｔａｎｄｏｌａｐｒｉｌ）］、Ａ－ＩＩ受容体ブロッカー［例えば、ロサルタン（ｌｏｓａｒｔａｎ）、カンデサルタン（ｃａｎｄｅｓａｒｔａｎ）、イルベサルタン（ｉｒｂｅｓａｒｔａｎ）、オルメサルタンメドキソミル（ｏｌｍｅｓａｒｔａｎ ｍｅｄｏｘｏｍｉｌ）、バルサルタン（ｖａｌｓａｒｔａｎ）、テルミサルタン（ｔｅｌｍｉｓａｒｔａｎ）およびエプロサルタン（ｅｐｒｏｓａｒｔａｎ）］、レジンインヒビター［例えば、アリスキレン（ａｌｉｓｋｉｒｅｎ）］、ベータブロッカー、カルシウムチャネルブロッカー；

（１５）グルコキナーゼアクチベーター（ＧＫＡ）（例えば、ＡＺＤ６３７０）；

（１６）１１β－ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ１型のインヒビター（例えば、米国特許第６，７３０，６９０号に開示されているもの、およびＬＹ－２５２３１９９）；

（１７）ＣＥＴＰインヒビター［例えば、アナセトラピブ（ａｎａｃｅｔｒａｐｉｂ）およびトルセトラピブ（ｔｏｒｃｅｔｒａｐｉｂ）］；

（１８）フルクトース１，６－ビスホスファターゼのインヒビター（例えば、米国特許第６，０５４，５８７、第６，１１０，９０３号、第６，２８４，７４８号、第６，３９９，７８２号および第６，４８９，４７６号に開示されているもの）；

（１９）アセチルＣｏＡカルボキシラーゼ－１または２（ＡＣＣ１またはＡＣＣ２）のインヒビター；

（２０）ＡＭＰ活性化プロテインキナーゼ（ＡＭＰＫ）アクチベーター；

（２１）Ｇタンパク質共役受容体の他のアゴニスト：（ｉ）ＧＰＲ－１０９、（ｉｉ）ＧＰＲ－１１９（例えば、ＭＢＸ２９８２およびＰＳＮ８２１）および（ｉｉｉ）ＧＰＲ－４０（例えば、ＴＡＫ８７５、５－［４－［［（１Ｒ）－４－［６－（３－ヒドロキシ－３－メチルブトキシ）－２－メチルピリジン－３－イル］－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル］オキシ］フェニル］イソチアゾール－３－オール　１－オキシド、５－（４－（（３－（２，６－ジメチル－４－（３－（メチルスルホニル）プロポキシ）フェニル）フェニル）メトキシ）フェニル）イソ、５－（４－（（３－（２－メチル－６－（３－ヒドロキシプロポキシ）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェニル）メトキシ）フェニル）イソチアゾール－３－オール　１－オキシド、および５－［４－［［３－［４－（３－アミノプロポキシ）－２，６－ジメチルフェニル］フェニル］メトキシ］フェニル］イソチアゾール－３－オール　１－オキシド）；

（２２）ＳＳＴＲ３アンタゴニスト（例えば、ＷＯ　２００９／００１８３６に開示されているもの）；

（２３）ニューロメジンＵ受容体アゴニスト（例えば、ＷＯ　２００９／０４２０５３に開示されているもの、例えば、限定的なものではないが、ニューロメジンＳ（ＮＭＳ））；

（２４）ＳＣＤインヒビター；

（２５）ＧＰＲ－１０５アンタゴニスト（例えば、ＷＯ　２００９／０００８７に開示されているもの）；

（２６）ＳＧＬＴインヒビター［例えば、ＡＳＰ１９４１、ＳＧＬＴ－３、エンパグリフロジン（ｅｍｐａｇｌｉｆｌｏｚｉｎ）、ダパグリフロジン（ｄａｐａｇｌｉｆｌｏｚｉｎ）、カナグリフロジン（ｃａｎａｇｌｉｆｌｏｚｉｎ）、ＢＩ－１０７７３、ＰＦ－０４９７１７２９、レモグロフロジン（ｒｅｍｏｇｌｏｆｌｏｚｉｎ）、ＴＳ－０７１、トホグリフロジン（ｔｏｆｏｇｌｉｆｌｏｚｉｎ）、イプラグリフロジン（ｉｐｒａｇｌｉｆｌｏｚｉｎ）およびＬＸ－４２１１］；

（２７）アシル補酵素Ａ：ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ１および２（ＤＧＡＴ－１およびＤＧＡＴ－２）のインヒビター；

（２８）脂肪酸シンターゼのインヒビター；

（２９）アシル補酵素Ａ：モノアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ１および２（ＭＧＡＴ－１およびＭＧＡＴ－２）のインヒビター；

（３０）ＴＧＲ５受容体のアゴニスト（ＧＰＢＡＲ１、ＢＧ３７、ＧＰＣＲ１９、ＧＰＲ１３１およびＭ－ＢＡＲとしても公知）；

（３１）回腸胆汁酸輸送体インヒビター；

（３２）ＰＡＣＡＰ、ＰＡＣＡＰ模倣体およびＰＡＣＡＰ受容体３アゴニスト；

（３３）ＰＰＡＲアゴニスト；

（３４）タンパク質チロシンホスファターゼ－１Ｂ（ＰＴＰ－１Ｂ）インヒビター；

（３５）ＩＬ－１ｂ抗体［例えば、ＸＯＭＡ０５２およびカナキヌマブ（ｃａｎａｋｉｎｕｍａｂ）］；ならびに

（３６）メシル酸ブロモクリプチン（ｂｒｏｍｏｃｒｉｐｔｉｎｅ）およびその速放製剤。

【０１５３】

特に関心がもたれるのは、塩酸メトホルミン（ｍｅｔｆｏｒｍｉｎ）、ピオグリタゾン（ｐｉｏｇｌｉｔａｚｏｎｅ）、ロシグリタゾン（ｒｏｓｉｇｌｉｔａｚｏｎｅ）、シンバスタチン（ｓｉｍｖａｓｔａｔｉｎ）、アトルバスタチン（ａｔｏｒｖａｓｔａｔｉｎ）またはスルホニル尿素である。

【０１５４】

本明細書に開示されている化合物と組合されうる抗肥満化合物には、トピラメート（ｔｏｐｉｒａｍａｔｅ）、ゾニサミド（ｚｏｎｉｓａｍｉｄｅ）、ナルトレキソン（ｎａｌｔｒｅｘｏｎｅ）、フェンテルミン（ｐｈｅｎｔｅｒｍｉｎｅ）、ブプロピオン（ｂｕｐｒｏｐｉｏｎ）、ブプロピオンとナルトレキソンとの組合せ、ブプロピオンとゾニサミドとの組合せ、トピラメートとフェンテルミンとの組合せ、フェンフルラミン（ｆｅｎｆｌｕｒａｍｉｎｅ）、デクスフェンフルラミン（ｄｅｘｆｅｎｆｌｕｒａｍｉｎｅ）、シブトラミン（ｓｉｂｕｔｒａｍｉｎｅ）、リパーゼインヒビター、例えばオルリスタット（ｏｒｌｉｓｔａｔ）およびセチリスタット（ｃｅｔｉｌｉｓｔａｔ）、メラノコルチン受容体アゴニスト、特にメラノコルチン－４受容体アゴニスト、ＣＣＫ－１アゴニスト、メラニン凝集ホルモン（ＭＣＨ）受容体アンタゴニスト、ニューロペプチドY_1またはY_5アンタゴニスト（例えば、ＭＫ－０５５７など）、ＣＢ１受容体インバースアゴニストおよびアンタゴニスト［例えば、リモナバント（ｒｉｍｏｎａｂａｎｔ）およびタラナバント（ｔａｒａｎａｂａｎｔ）］、β_3アドレナリン受容体アゴニスト、グレリンアンタゴニスト、ボンベシン受容体アゴニスト（例えば、ボンベシン受容体サブタイプ３アゴニスト）、および５－ヒドロキシトリプタミン－２Ｃ（５－ＨＴ２ｃ）アゴニスト、例えばロルカセリン（ｌｏｒｃａｓｅｒｉｎ）が含まれる。本発明の化合物と組合されうる抗肥満化合物の総説としては、Ｃｈａｋｉら，“Ｒｅｃｅｎｔ ａｄｖａｎｃｅｓ ｉｎ ｆｅｅｄｉｎｇ ｓｕｐｐｒｅｓｓｉｎｇ ａｇｅｎｔｓ：ｐｏｔｅｎｔｉａｌ ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ ｓｔｒａｔｅｇｙ ｆｏｒ ｔｈｅ ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ ｏｂｅｓｉｔｙ，”Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎ．Ｔｈｅｒ．Ｐａｔｅｎｔｓ，１１：１６７７－１６９２（２００１）；ＳｐａｎｓｗｉｃｋおよびＬｅｅ，“Ｅｍｅｒｇｉｎｇ ａｎｔｉ ｏｂｅｓｉｔｙ ｄｒｕｇｓ，”Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎ．Ｅｍｅｒｇｉｎｇ Ｄｒｕｇｓ，８：２１７－２３７（２００３）；Ｆｅｒｎａｎｄｅｚ－Ｌｏｐｅｚら，“Ｐｈａｒ

macological Approaches for the Treatment of Obesity,”Drugs,６２：９１５－９４４（２００２）；ならびにGaddeら,“Combination pharmaceutical therapies for obesity,”Exp.Opin.Pharmacother.,１０：９２１－９２５（２００９）を参照されたい。

【０１５５】

本発明のもう１つの態様においては、以下の物質の１以上を含む医薬組成物を開示する：

（ａ）本明細書に開示されている化合物、例えば、本明細書に開示されている１以上のコアアゴニスト；ここで、各コアゴニストは、独立して、配列番号２０のアミノ酸配列を含むペプチドでありうる；ただし、該ペプチドは配列番号２１のアミノ酸配列を有さない；

（ｂ）以下のものからなる群から選択される１以上の化合物：

（１）他のジペプチジルペプチダーゼＩＶ（ＤＰＰ－４）インヒビター；

（２）インスリン増感剤、例えば、（ｉ）ＰＰＡＲγアゴニスト、例えばグリタゾン（ｇｌｉｔａｚｏｎｅ）［例えば、ＡＭＧ１３１、ＭＢＸ２０４４、ミトグリタゾン（ｍｉｔｏｇｌｉｔａｚｏｎｅ）、ロベグリタゾン（ｌｏｂｅｇｌｉｔａｚｏｎｅ）、ＩＤＲ－１０５、ピオグリタゾン（ｐｉｏｇｌｉｔａｚｏｎｅ）、ロシグリタゾン（ｒｏｓｉｇｌｉｔａｚｏｎｅ）およびバラグリタゾン（ｂａｌａｇｌｉｔａｚｏｎｅ）］、および他のＰＰＡＲリガンド、例えば、（１）ＰＰＡＲα／γデュアルアゴニスト、例えばＺＹＨ１、ＹＹＨ２、チグリタザル（ｃｈｉｇｌｉｔａｚａｒ）、ＧＦＴ５０５、ムラグリタザル（ｍｕｒａｇｌｉｔａｚａｒ）、アレグリタザル（ａｌｅｇｌｉｔａｚａｒ）、ソデルグリタザル（ｓｏｄｅｌｇｌｉｔａｚａｒ）およびナベグリタザル（ｎａｖｅｇｌｉｔａｚａｒ）、（２）ＰＰＡＲαアゴニスト、例えばフェノフィブリン酸誘導体［例えば、ゲムフィブロジル（ｇｅｍｆｉｂｒｏｚｉｌ）、クロフィブラート（ｃｌｏｆｉｂｒａｔｅ）、シプロフィブラート（ｃｉｐｒｏｆｉｂｒａｔｅ）、フェノフィブラート（ｆｅｎｏｆｉｂｒａｔｅ）、ベザフィブラート（ｂｅｚａｆｉｂｒａｔｅ）］、（３）選択的ＰＰＡＲγモジュレーター（ＳＰＰＡＲγＭ）、および（４）ＰＰＡＲγ部分アゴニスト；（ｉｉ）ビグアニド、例えばメトホルミン（ｍｅｔｆｏｒｍｉｎ）およびその医薬上許容される塩、特に塩酸メトホルミン、およびその持続放出製剤、例えばＧｌｕｍｅｔｚａ（登録商標）、Ｆｏｒｔａｍｅｔ（登録商標）およびＧｌｕｃｏｐｈａｇｅＸＲ（登録商標）；および（ｉｉｉ）タンパク質チロシンホスファターゼ－１Ｂ（ＰＴＰ－１Ｂ）インヒビター、例えばＩＳＩＳ－１１３７１５およびＴＴＰ８１４；

（３）スルホニル尿素および非スルホニル尿素インスリン分泌促進物質［例えば、トルブタミド（ｔｏｌｂｕｔａｍｉｄｅ）、グリブリド（ｇｌｙｂｕｒｉｄｅ）、グリピジド（ｇｌｉｐｉｚｉｄｅ）、グリメピリド（ｇｌｉｍｅｐｉｒｉｄｅ）、ミチグリニド（ｍｉｔｉｇｌｉｎｉｄｅ）およびメグリチニド（ｍｅｇｌｉｔｉｎｉｄｅ）、、例えばナテグリニド（ｎａｔｅｇｌｉｎｉｄｅ）およびレパグリニド（ｒｅｐａｇｌｉｎｉｄｅ）］；

（４）α－グルコシダーゼインヒビター［例えば、アカルボース（ａｃａｒｂｏｓｅ）、ボグリボース（ｖｏｇｌｉｂｏｓｅ）およびミグリトール（ｍｉｇｌｉｔｏｌ）］；

（５）グルカゴン受容体アンタゴニスト；

（６）ＬＤＬコレステロール低下剤、例えば、（ｉ）ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼインヒビター［例えば、ロバスタチン（ｌｏｖａｓｔａｔｉｎ）、シンバスタチン（ｓｉｍｖａｓｔａｔｉｎ）、プラバスタチン（ｐｒａｖａｓｔａｔｉｎ）、セリバスタチン（ｃｅｒｉｖａｓｔａｔｉｎ）、フルバスタチン（ｆｌｕｖａｓｔａｔｉｎ）、アトルバスタチン（ａｔｏｒｖａｓｔａｔｉｎ）、ピタバスタチン（ｐｉｔａｖａｓｔａｔｉｎ）およびロスバスタチン（ｒｏｓｕｖａｓｔａｔｉｎ）］、（ｉｉ）胆汁酸封鎖剤［例えば、コレスチラン（ｃｏｌｅｓｔｉｌａｎ）、コレスチラミン（ｃｈｏｌｅｓｔｙｒａｍｉｎｅ）、コレスチミド（ｃｏｌｅｓｔｉｍｉｄｅ）、コレセバラム（ｃｏｌｅｓｅｖａｌａｍ

）塩酸塩、コレスチポール（ｃｏｌｅｓｔｉｐｏｌ）、架橋デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体］、（ｉｉｉ）コレステロール吸収のインヒビター［例えば、エゼチミブ（ｅｚｅｔｉｍｉｂｅ）］、および（ｉｖ）アシルＣｏＡ：コレステロールアシルトランスフェラーゼインヒビター［例えば、アバシミブ（ａｖａｓｉｍｉｂｅ）］；

（７）ＨＤＬ上昇薬、例えばナイアシンまたはその塩およびそれらの持続放出形態；ナイアシン持続放出とＤＰ－１アンタゴニストＭＫ－５２４との組合せであるＭＫ－５２４Ａ、およびニコチン酸受容体アゴニスト；

（８）抗肥満化合物；

（９）炎症状態における使用を意図した物質、例えばアスピリン、非ステロイド性抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）、グルココルチコイドおよび選択的シクロオキシゲナーゼ－２（ＣＯＸ－２）インヒビター；

（１０）抗高血圧剤、例えばＡＣＥインヒビター［例えば、エナラプリル（ｅｎａｌａｐｒｉｌ）、リシノプリル（ｌｉｓｉｎｏｐｒｉｌ）、ラミプリル（ｒａｍｉｐｒｉｌ）、カプトプリル（ｃａｐｔｏｐｒｉｌ）、キナプリル（ｑｕｉｎａｐｒｉｌ）およびタンドラプリル（ｔａｎｄｏｌａｐｒｉｌ）］、Ａ－ＩＩ受容体ブロッカー［例えば、ロサルタン（ｌｏｓａｒｔａｎ）、カンデサルタン（ｃａｎｄｅｓａｒｔａｎ）、イルベサルタン（ｉｒｂｅｓａｒｔａｎ）、オルメサルタンメドキソミル（ｏｌｍｅｓａｒｔａｎ　ｍｅｄｏｘｏｍｉｌ）、バルサルタン（ｖａｌｓａｒｔａｎ）、テルミサルタン（ｔｅｌｍｉｓａｒｔａｎ）およびエプロサルタン（ｅｐｒｏｓａｒｔａｎ）］、レジンインヒビター［例えば、アリスキレン（ａｌｉｓｋｉｒｅｎ）］、ベータブロッカー、カルシウムチャネルブロッカー；

（１１）グルコキナーゼアクチベーター（ＧＫＡ）（例えば、ＡＺＤ６３７０）；

（１２）１１β－ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ１型のインヒビター（例えば、米国特許第６，７３０，６９０号、ＷＯ　０３／１０４２０７およびＷＯ　０４／０５８７４１に開示されているもの）；

（１３）コレステリルエステル転移タンパク質（ＣＥＴＰ）のインヒビター［例えば、トルセトラピブ（ｔｏｒｃｅｔｒａｐｉｂ）およびＭＫ－０８５９］；

（１４）フルクトース１，６－ビスホスファターゼのインヒビター（例えば、米国特許第６，０５４，５８７、第６，１１０，９０３号、第６，２８４，７４８号、第６，３９９，７８２号および第６，４８９，４７６号に開示されているもの）；

（１５）アセチルＣｏＡカルボキシラーゼ－１または２（ＡＣＣ１またはＡＣＣ２）のインヒビター；

（１６）ＡＭＰ活性化プロテインキナーゼ（ＡＭＰＫ）アクチベーター；

（１７）Ｇタンパク質共役受容体のアゴニスト：（ｉ）ＧＰＲ－１０９、（ｉｉ）ＧＰＲ－１１９（例えば、ＭＢＸ２９８２およびＰＳＮ８２１）および（ｉｉｉ）ＧＰＲ－４０（例えば、ＴＡＫ８７５、５－［４－［［（１Ｒ）－４－［６－（３－ヒドロキシ－３－メチルブトキシ）－２－メチルピリジン－３－イル］－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル］オキシ］フェニル］イソチアゾール－３－オール　１－オキシド、５－（４－（（３－（２，６－ジメチル－４－（３－（メチルスルホニル）プロポキシ）フェニル）フェニル）メトキシ）フェニル）イソ、５－（４－（（３－（２－メチル－６－（３－ヒドロキシプロポキシ）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェニル）メトキシ）フェニル）イソチアゾール－３－オール　１－オキシド、および５－［４－［［３－［４－（３－アミノプロポキシ）－２，６－ジメチルフェニル］フェニル］メトキシ］フェニル］イソチアゾール－３－オール　１－オキシド）；

（１８）ＳＳＴＲ３アンタゴニスト（例えば、ＷＯ　２００９／００１８３６に開示されているもの）；

（１９）ニューロメジンＵ受容体アゴニスト（例えば、ＷＯ　２００９／０４２０５３に開示されているもの、例えば、限定的なものではないが、ニューロメジンＳ（ＮＭＳ））；

（２０）ステアロイル－補酵素Ａデルタ－９　デサチュラーゼ（ＳＣＤ）のインヒビ

ター；
（２１）ＧＰＲ－１０５アンタゴニスト（例えば、ＷＯ　２００９／０００００８７に開示されているもの）；
（２２）グルコース取り込みのインヒビター、例えば、ナトリウム－グルコース輸送体（ＳＧＬＴ）インヒビターおよびその種々のアイソフォーム、例えばＳＧＬＴ－１、ＳＧＬＴ－２［ＡＳＰ１９４１、ＴＳ０７１、ＢＩ１０７７３、トホグリフロジン（ｔｏｆｏｇｌｉｆｌｏｚｉｎ）、ＬＸ－４２１１、カナグリフロジン（ｃａｎａｇｌｉｆｌｏｚｉｎ）、ダパグリフロジン（ｄａｐａｇｌｉｆｌｏｚｉｎ）およびレモグロフロジン（ｒｅｍｏｇｌｏｆｌｏｚｉｎ）およびＳＧＬＴ－３］；
（２３）アシル補酵素Ａ：ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ１および２（ＤＧＡＴ－１およびＤＧＡＴ－２）のインヒビター；
（２４）脂肪酸シンターゼのインヒビター；
（２５）アシル補酵素Ａ：モノアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ１および２（ＭＧＡＴ－１およびＭＧＡＴ－２）のインヒビター；
（２６）ＴＧＲ５受容体のアゴニスト（ＧＰＢＡＲ１、ＢＧ３７、ＧＰＣＲ１９、ＧＰＲ１３１およびＭ－ＢＡＲとしても公知）；
（２８）メシル酸ブロモクリプチン（ｂｒｏｍｏｃｒｉｐｔｉｎｅ）およびその速放製剤；ならびに。
【０１５６】
（２９）ＩＬ－１ｂ抗体［例えば、ＸＯＭＡ０５２およびカナキヌマブ（ｃａｎａｋｉｎｕｍａｂ）］；ならびに
（ｃ）医薬上許容される担体。
【０１５７】
本発明のコアゴニストペプチドが１以上の他の薬物、ペプチドまたはタンパク質と同時に使用される場合、本発明のコアゴニストペプチドに加えてそのような他の薬物、ペプチドまたはタンパク質を含有する医薬組成物が提供されうる。したがって、本発明の医薬組成物には、本発明のコアゴニストペプチドに加えて１以上の他の有効成分をも含有するものが含まれる。
【０１５８】
本明細書に開示されている１以上のコアゴニストペプチドを含む医薬組成物を個体に投与する方法には、皮内、筋肉内、腹腔内、静脈内、皮下、鼻腔内、硬膜外および経口経路が含まれるが、これらに限定されるものではない。該組成物は、いずれかの簡便な経路により、例えば、注入またはボーラス注射、上皮または粘膜皮膚裏層（例えば、口腔粘膜、直腸および腸粘膜など）、眼を介した吸収などにより投与可能であり、生物学的に活性な他の物質と共に投与されうる。投与は全身投与または局所投与でありうる。また、脳室内および髄腔内注射を含むいずれかの適当な経路により、該組成物を中枢神経系内に投与することが有利でありうる。脳室内注射は、レザバー（例えば、オマヤ（Ｏｍｍａｙａ）レザバー）に接続された脳室内カテーテルによって促進されうる。吸入器または噴霧器の使用およびエアロゾル化剤の配合により、肺投与も用いられうる。また、本明細書に開示されている１以上のコアゴニストペプチドを、治療を要する領域に局所的に投与することが望ましいかもしれない。これは、例えば、手術中の局所注入、局所適用、注射、カテーテルの使用、坐剤の使用またはインプラントの使用（これらに限定されるものではない）により達成されうる。
【０１５９】
種々の運搬系（デリバリーシステム）が公知であり、本明細書に開示されているコアゴニストペプチドを投与するために使用可能であり、それらには、リポソーム、微粒子、マイクロカプセル内への封入、ミニ細胞、ポリマー、カプセル、錠剤などが含まれるが、これらに限定されるものではない。１つの実施形態においては、本明細書に開示されているコアゴニストペプチドは、小胞、特にリポソーム内で運搬されうる。リポソームにおいては、本明細書に開示されているコアゴニストペプチドは、他の医薬上許容される担体に加

えて、水溶液中のラメラ層、不溶性単層、液晶、ミセルとして凝集形態で存在する脂質のような両親媒性物質と組合されうる。リポソーム製剤のための適当な脂質には、モノグリセリド、ジグリセリド、スルファチド、リゾレシチン、リン脂質、サポニン、胆汁酸などが含まれるが、これらに限定されるものではない。そのようなリポソーム製剤の製造は、例えば米国特許第４，８３７，０２８号および米国特許第４，７３７，３２３号に開示されているとおり、当技術分野の技術水準の範囲内である。更にもう１つの実施形態においては、本明細書に開示されているコアゴニストペプチドは、運搬ポンプ（例えば、Ｓａｕｄｅｋら，Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３２１：５７４（１９８９）を参照されたい）および半透過性ポリマー材（例えば、Ｈｏｗａｒｄら，Ｊ．Ｎｅｕｒｏｓｕｒｇ．７１：１０５（１９８９）を参照されたい）（これらに限定されるものではない）を含む制御放出（コントロールリリース）系において運搬されうる。また、制御放出系は、全身用量の一部のみによって要件が満たせるように、治療標的（例えば、脳）の近傍に配置されうる。例えば、Ｇｏｏｄｓｏｎ，Ｉｎ：Ｍｅｄｉｃａｌ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ ｏｆ Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ Ｒｅｌｅａｓｅ，１９８４．（ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ，Ｂｏｃｃａ Ｒａｔｏｎ，Ｆｌａ．）を参照されたい。

【０１６０】

個々の障害または状態の治療において有効な本明細書に開示されているコアゴニストペプチドの１以上を含む組成物の量は障害または状態の性質に左右され、当技術分野における平均的な技量の当業者によって標準的な臨床技術により決定されうる。また、所望により、最適な投与量範囲を特定することを助けるために、インビトロアッセイが使用されうる。製剤中で使用される厳密な用量は投与経路、および疾患または障害の全体的重症度にも左右され、実施者の判断および各患者の状況に応じて決定されるべきである。最終的には、担当医師が、各患者に投与する組成物の量を決定する。最初は、担当医師は低い用量の組成物を投与し、患者の応答を観察するであろう。患者に最適な治療効果が得られるまで、該組成物の、より大きな用量を投与することが可能であり、その時点で、投与量をそれ以上は増加させない。一般に、哺乳動物の場合の１日量の範囲は、単一用量または分割用量において、約０．００１ｍｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ体重、好ましくは０．０１ｍｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、最も好ましくは０．１～１０ｍｇ／ｋｇの範囲内である。一方、幾つかの場合には、これらの範囲を超えた投与量を使用することが必要かもしれない。しかし、本明細書に開示されている１以上のコアゴニストペプチドを含む組成物の静脈内投与のための適切な投与量範囲は、一般に、活性化合物約５～５００マイクログラム（μｇ）／キログラム（Ｋｇ）体重である。鼻腔内投与のための適切な投与量範囲は、一般に、約０．０１ｐｇ／ｋｇ体重～１ｍｇ／ｋｇ体重である。有効用量は、インビトロまたは動物モデル試験系から得られた用量反応曲線から外挿されうる。坐剤は、一般に、０．５重量％～１０重量％の範囲の有効成分を含有し、経口製剤は、好ましくは、１０％～９５％の有効成分を含有する。最終的には、担当医師が、本発明の本明細書に記載の１以上のコアゴニストペプチドを含む組成物を使用する治療の適切な継続期間を決定する。投与量は個々の患者の年齢、体重および応答によっても変動するであろう。

【０１６１】

更に、本明細書に開示されているコアゴニストペプチドおよび医薬組成物の成分の１以上が充填された１以上の容器を含む医薬パックまたはキットを提供する。所望により、医薬または生物学的製品の製造、使用または販売を規制する政府機関により定められた形態の通知書が、そのような容器に付随していてもよく、その通知書は、ヒトへの投与に関する、製造、使用または販売の機関による承認を表す。

【０１６２】

したがって、本発明は更に、（ｉ）２位のＬ－セリンがＤ－セリンで置換されており、１０位のチロシンが、（ｉ）ガンマ－グルタミン酸（γＥ）スペーサーもしくはガンマ－グルタミン酸－ガンマ－グルタミン酸ジペプチド（γＥγＥ）スペーサーによりパルミトイル基に結合したＬ－リジン、または（ｉｉ）ガンマ－グルタミン酸（γＥ）スペーサーもしくはガンマ－グルタミン酸－ガンマ－グルタミン酸ジペプチド（γＥγＥ）スペーサ

ーによりパルミトイル基に結合したパラ－アミノメチルフェニルアラニンで置換されている、配列番号１に示されているアミノ酸配列、および６個までの追加的なアミノ酸置換を有する天然ヒトグルカゴンのアミノ酸配列からなるペプチドと、（ｉｉ）医薬上許容される担体とを含む医薬組成物を提供し、ここで、該ペプチドはグルカゴン受容体およびＧＬＰ－１受容体のコアゴニストであり、約０．８８～約１．２５、約０．９０～約１．２５、約０．９０～約１．１０、約０．９０～約１．００、または約１．０±０．１２の、ＧＬＰ－１受容体におけるEC_{50}に対するグルカゴン受容体におけるEC_{50}の比を有し、該ペプチドは、所望により、保護基を含んでいてもよく、該保護基は、存在する場合には、該ペプチドのＣ末端カルボキシ基に結合しており、ただし、該ペプチドは配列番号２１のアミノ酸配列を有さない。

【０１６３】

特定の態様においては、１６位のセリンはＬ－アラニンで置換されており、１８位のアルギニンはＬ－アラニンで置換されており、２７位のメチオニンはＬ－ロイシンで置換されており、２８位のアスパラギンはＬ－アスパラギン酸で置換されており、あるいはそれらの組合せの置換が施されている。

【０１６４】

本発明は更に、患者における代謝疾患を治療するために前記ペプチドのいずれか１つのペプチドの有効量を患者に投与することを含む、肥満代謝疾患に対する患者の治療方法を提供する。

【０１６５】

本発明は更に、患者における代謝疾患を治療するために前記組成物の有効量を患者に投与することを含む、肥満代謝疾患に対する患者の治療方法を提供する。

【０１６６】

特定の態様においては、代謝疾患は糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）または肥満である。

【０１６７】

特定の態様においては、糖尿病はＩ型糖尿病、ＩＩ型糖尿病または妊娠糖尿病である。

【０１６８】

特定の態様においては、患者は２以上の代謝疾患、例えば糖尿病およびＮＡＳＨ、ＮＡＦＬＤまたは肥満；肥満およびＮＡＳＨまたはＮＡＦＬＤ；糖尿病、ＮＡＳＨおよび肥満；糖尿病、ＮＡＦＬＤおよび肥満；または糖尿病および肥満を有する。

【０１６９】

本発明は更に、肥満代謝疾患の治療用の医薬の製造のための、前記ペプチドのいずれか１つの使用を提供する。

【０１７０】

本発明は更に、肥満代謝疾患の治療用の医薬の製造のための、前記組成物のいずれか１つの使用を提供する。

【０１７１】

特定の態様においては、代謝疾患は糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）または肥満である。

【０１７２】

特定の態様においては、糖尿病はＩ型糖尿病、ＩＩ型糖尿病または妊娠糖尿病である。

【０１７３】

特定の態様においては、該医薬は、２以上の代謝疾患、例えば糖尿病およびＮＡＳＨ、ＮＡＦＬＤまたは肥満；肥満およびＮＡＳＨまたはＮＡＦＬＤ；糖尿病、ＮＡＳＨおよび肥満；糖尿病、ＮＡＦＬＤおよび肥満；または糖尿病および肥満の治療のためのものである。

【０１７４】

本明細書に開示されている化合物の特定の態様においては、Ｃ末端保護基はアミドまたはエステルでありうる。例えば、Ｃ末端アミノ酸のカルボン酸は電荷中性基、例えばアミ

ドまたはエステルで置換される。

【０１７５】

更に、コアゴニストペプチドを含む前記組成物のいずれか１つの有効量を患者または個体に投与し、インスリンまたはインスリン類似体を含む組成物の有効量を患者または個体に投与して、患者または個体における代謝疾患を治療することを含む、患者または個体における代謝疾患の治療方法を提供する。

【０１７６】

特定の態様においては、インスリンまたはインスリン類似体を含む組成物を投与する時点より前の時点で、コアゴニストペプチドを含む組成物を投与する。もう１つの態様においては、コアゴニストペプチドを含む組成物を投与する時点より前の時点でインスリンまたはインスリン類似体を含む組成物を投与する。更にもう１つの態様においては、インスリンまたはインスリン類似体を含む組成物を投与するのと同時に、コアゴニストペプチドを含む組成物を投与する。

【０１７７】

特定の態様においては、インスリン類似体はインスリン・デテミル（ｄｅｔｅｍｉｒ）、インスリン・グラルギン（ｇｌａｒｇｉｎｅ）、インスリン・レベミル（ｌｅｖｅｍｉｒ）、インスリン・グルリシン（ｇｌｕｌｉｓｉｎｅ）、またはインスリン・リスプロ（ｌｉｓｐｒｏ）である。

【０１７８】

特定の態様においては、代謝疾患は糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）または肥満である。

【０１７９】

特定の態様においては、糖尿病はＩ型糖尿病、ＩＩ型糖尿病または妊娠糖尿病である。

【０１８０】

特定の態様においては、患者は２以上の代謝疾患、例えば糖尿病およびＮＡＳＨ、ＮＡＦＬＤまたは肥満；肥満およびＮＡＳＨまたはＮＡＦＬＤ；糖尿病、ＮＡＳＨおよび肥満；糖尿病、ＮＡＦＬＤおよび肥満；または糖尿病および肥満を有する。

【０１８１】

本発明は更に、前記ペプチドのいずれか１つ、インスリンまたはインスリン類似体、および医薬上許容される担体を含む組成物を提供する。

【０１８２】

本発明は更に、前記ペプチドのいずれか１つ、インスリンまたはインスリン類似体、および医薬上許容される担体を含む組成物の、代謝疾患の治療のための使用を提供する。

【０１８３】

特定の態様においては、代謝疾患は糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）または肥満である。更に詳細な態様においては、糖尿病はＩ型糖尿病、ＩＩ型糖尿病または妊娠糖尿病である。

【０１８４】

本発明は更に、前記ペプチドのいずれか１つ、インスリンまたはインスリン類似体、および医薬上許容される担体を含む組成物の、代謝疾患の治療用の医薬の製造ための使用を提供する。

【０１８５】

特定の態様においては、代謝疾患は糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）または肥満である。更に詳細な態様においては、糖尿病はＩ型糖尿病、ＩＩ型糖尿病または妊娠糖尿病である。

【０１８６】

以下の実施例は、本発明の更なる理解を促すことを意図したものである。

【０１８７】

実施例１

コアゴニストペプチド１：$Ｈｉｓ^{1}$－Ｄ－$Ｓｅｒ^{2}$－Ｇｌｎ－Ｇｌｙ－Ｔｈｒ－Ｐｈｅ

－Ｔｈｒ－Ｓｅｒ－Ａｓｐ－Ｌｙｓ^{10}（γＧｌｕ－Ｃ$_{16}$）－Ｓｅｒ－Ｌｙｓ－Ｔｙｒ－Ｌｅｕ－Ａｓｐ－Ａｌａ－Ａｒｇ－Ａｌａ－Ａｌａ－Ｇｌｎ－Ａｓｐ－Ｐｈｅ^{22}－Ｖａｌ^{23}－Ｇｌｎ－Ｔｒｐ－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ａｓｐ－Ｔｈｒ－ＣＯＮＨ$_2$（配列番号６）の合成手順は以下のとおりであった。

【０１８８】

該ペプチドは、Ｓｙｍｐｈｏｎｙ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ Ｉｎｃの装置で、Ｒｉｎｋ－アミドＰＥＧ－ＰＳ樹脂，Ｃｈａｍｐｉｏｎ（Ｂｉｏｓｅａｒｃｈ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）（１５０μｍｏｌ，ローディング０．２８ｍｍｏｌ／ｇ）上で合成した。

【０１８９】

全てのアミノ酸をＤＭＦ中の０．３Ｍ ＨＯＢｔ（ヒドロキシベンゾトリアゾール）の溶液に０．３Ｍの濃度で溶解した。樹脂遊離アミノ基に対して５倍過剰の活性化アミノ酸を使用してアシル化反応を１時間行った。等モル量のＨＡＴＵ（Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート）および２倍モル過剰のＤＩＥＡ（ジイソプロピルエチルアミン）溶液（ＮＭＰ中、２Ｍ）で該アミノ酸を活性化した。

【０１９０】

Ｈｉｓ^{1}からＴｒｐ^{25}まで、４５分間の二重アシル化反応を行った。分取Ｗａｔｅｒｓ Ｄｅｌｔａ－ＰａｋＴＭ Ｃ－４カートリッジ（４０×２００ｍｍ，１５μｍ，３００オングストローム）を使用し、溶離液として（Ａ）水中の０．１％ ＴＦＡおよび（Ｂ）アセトニトリル中の０．１％ ＴＦＡを使用する逆相ＨＰＬＣにより、粗製ペプチド（３ｍｌのＤＭＳＯ中、１３０ｍｇ）を精製した。溶離液Ｂの以下の勾配を用いた：３０％ Ｂから３０％ Ｂ（５分間）、６０％ Ｂから６０％ Ｂ（２０分間）－８０％ Ｂ、流速８０ｍＬ／分、波長２１４ｎｍ。収率２１％、純度９５％。

【０１９１】

最終的なペプチドを、Ｈ２Ｏ、０．１％ ＴＦＡ（Ａ）およびＣＨ３ＣＮ、０．１％ ＴＦＡ（Ｂ）を溶媒として使用するＡｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ Ｗａｔｅｒｓ ＣｈｒｏｍａｔｏｇｒａｐｈおよびＢＥＨ３００ Ｃ４ Ａｃｑｕｉｔｙ Ｗａｔｅｒｓ ２．１×１００ｍｍ，１．７μｍ（４５℃）で特徴づけし、そしてまた、Ａｃｑｕｉｔｙ ＳＱ Ｄｅｔｅｃｔｏｒでのエレクトロスプレー質量分析により特徴づけした（実測分子量：３６９５．６０Ｄａ；予想分子量：３６９６．１２Ｄａ）。

【０１９２】

実施例２

コアゴニストペプチド２：Ｈｉｓ^1－Ｄ－Ｓｅｒ^2－Ｇｌｎ－Ｇｌｙ－Ｔｈｒ－Ｐｈｅ－Ｔｈｒ－Ｓｅｒ－Ａｓｐ－Ｌｙｓ^{10}（γＧｌｕ－Ｃ$_{16}$）－Ｓｅｒ－Ｌｙｓ－Ｔｙｒ－Ｌｅｕ－Ａｓｐ－Ｖａｌ－Ａｒｇ－Ａｌａ－Ａｌａ－Ｇｌｎ－Ａｓｐ－Ｐｈｅ^{22}－Ｖａｌ^{23}－Ｇｌｎ－Ｔｒｐ－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ａｓｐ－Ｔｈｒ－ＣＯＮＨ$_2$（配列番号７）の合成手順は以下のとおりであった。

【０１９３】

該ペプチドは、配列番号６／実施例１に関して前記に記載されているとおり合成した。分取Ｗａｔｅｒｓ Ｄｅｌｔａ－ＰａｋＴＭ Ｃ－４カートリッジ（４０×２００ｍｍ，１５μｍ，３００オングストローム）を使用し、溶離液として（Ａ）水中の０．１％ ＴＦＡおよび（Ｂ）アセトニトリル中の０．１％ ＴＦＡを使用する逆相ＨＰＬＣにより、粗製ペプチド（３ｍｌのＤＭＳＯ中、１３０ｍｇ）を精製した。溶離液Ｂの以下の勾配を用いた：３０％ Ｂから３０％ Ｂ（５分間）、５０％ Ｂから５０％ Ｂ（２０分間）－８０％ Ｂ、流速８０ｍＬ／分、波長２１４ｎｍ。収率１６％、純度９５％。

【０１９４】

最終的なペプチドを、Ｈ２Ｏ、０．１％ ＴＦＡ（Ａ）およびＣＨ３ＣＮ、０．１％ ＴＦＡ（Ｂ）を溶媒として使用するＡｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ Ｗａｔｅｒｓ ＣｈｒｏｍａｔｏｇｒａｐｈおよびＢＥＨ３００ Ｃ４ Ａｃｑｕｉｔｙ Ｗａｔｅｒｓ ２．１

×１００ｍｍ，１．７μｍ（４５℃）で特徴づけし、そしてまた、Ａｃｑｕｉｔｙ ＳＱ Ｄｅｔｅｃｔｏｒでのエレクトロスプレー質量分析により特徴づけした（実測分子量：３７２３．７０Ｄａ；予想分子量：３７２４．１８Ｄａ）。

【０１９５】

実施例３

コアゴニストペプチド２：Ｈｉｓ^{1}－Ｄ－Ｓｅｒ^{2}－Ｇｌｎ－Ｇｌｙ－Ｔｈｒ－Ｐｈｅ－Ｔｈｒ－Ｓｅｒ－Ａｓｐ－Ｌｙｓ^{10}（γＧｌｕ－γＧｌｕ－Ｃ$_{16}$）－Ｓｅｒ－Ｌｙｓ－Ｔｙｒ－Ｌｅｕ－Ａｓｐ－Ｖａｌ－Ａｒｇ－Ａｌａ－Ａｌａ－Ｇｌｎ－Ａｓｐ－Ｐｈｅ^{22}－Ｖａｌ^{23}－Ｇｌｎ－Ｔｒｐ－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ａｓｐ－Ｔｈｒ－ＣＯＮＨ$_{2}$（配列番号８）の合成手順は以下のとおりであった。

【０１９６】

該ペプチドは、コアゴニストペプチド１に関して前記に記載されているとおり合成した。分取Ｗａｔｅｒｓ Ｄｅｌｔａ－ＰａｋＴＭ Ｃ－４カートリッジ（４０×２００ｍｍ，１５μｍ，３００オングストローム）を使用し、溶離液として（Ａ）水中の０．１％ ＴＦＡおよび（Ｂ）アセトニトリル中の０．１％ ＴＦＡを使用する逆相ＨＰＬＣにより、粗製ペプチド（３ｍｌのＤＭＳＯ中、１３０ｍｇ）を精製した。溶離液Ｂの以下の勾配を用いた：３０％ Ｂから３０％ Ｂ（５分間）、３０％ Ｂから６０％ Ｂ（２０分間）－８０％ Ｂ、流速８０ｍＬ／分、波長２１４ｎｍ。収率２０％、純度＞９０％。

【０１９７】

Ｈ２Ｏ、０．１％ ＴＦＡ（Ａ）およびＣＨ３ＣＮ、０．１％ ＴＦＡ（Ｂ）を溶媒として使用し、以下の勾配：３５％から６５％ Ｂ（４分間）、流速０．４ｍＬ／分を用いるＡｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ Ｗａｔｅｒｓ ＣｈｒｏｍａｔｏｇｒａｐｈおよびＢＥＨ３００ Ｃ４ Ａｃｑｕｉｔｙ Ｗａｔｅｒｓ ２．１×１００ｍｍ，１．７μｍ（４５℃）で、最終的なペプチドを特徴づけした。該ペプチドを、Ａｃｑｕｉｔｙ ＳＱ Ｄｅｔｅｃｔｏｒでのエレクトロスプレー質量分析により特徴づけした（実測分子量：３８５２．８０Ｄａ；予想分子量：３８５３．２９Ｄａ）。

【０１９８】

実施例４

コアゴニストペプチド４：Ｈｉｓ^{1}－Ａｉｂ^{2}－Ｖａｌ－Ｇｌｙ－Ｔｈｒ－Ｐｈｅ－Ｔｈｒ－Ｓｅｒ－Ａｓｐ－Ｌｙｓ^{10}（γＧｌｕ－γＧｌｕ－Ｃ$_{16}$）－Ｓｅｒ－Ｌｙｓ－Ｔｙｒ－Ｌｅｕ－Ａｓｐ^{15}－Ａｉｂ^{16}－Ａｒｇ－Ａｌａ－Ａｌａ－Ｇｌｎ－Ａｓｐ－Ｐｈｅ^{22}－Ｖａｌ^{23}－Ｇｌｎ－Ｔｒｐ^{25}－Ｌｅｕ－Ｎｌｅ－Ａｓｐ－Ｔｈｒ－ＣＯＮＨ$_{2}$（配列番号９）の合成手順は以下のとおりであった。

【０１９９】

該ペプチドは、Ｆｍｏｃ／ｔ－Ｂｕ化学法を用いる標準的な固相ペプチド合成（ＳＰＰＳ）により合成した。Ｓｙｍｐｈｏｎｙ（Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）ペプチド合成装置で、Ｒｉｎｋ－アミドＰＥＧ－ＰＳ樹脂，Ｃｈａｍｐｉｏｎ（Ｂｉｏｓｅａｒｃｈ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、０．２８ｍｍｏｌ／ｇ）上で、その合体を行った。

【０２００】

全てのアミノ酸をＤＭＦ中の０．３Ｍ ＨＯＢｔ（ヒドロキシベンゾトリアゾール）の溶液に０．３Ｍの濃度で溶解した。樹脂遊離アミノ基に対して５倍過剰の活性化アミノ酸を使用してアシル化反応を４５分間行った。等モル量のＨＡＴＵ（Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート）および２倍モル過剰のＤＩＥＡ（ジイソプロピルエチルアミン）溶液（ＮＭＰ中、２Ｍ）で該アミノ酸を活性化した。Ｈｉｓ^{1}からＴｒｐ^{25}まで、二重アシル化反応を行った。固相上でのペプチド合体中の側鎖保護基は以下のとおりであった：Ａｓｐ、γＧｌｕ、Ｓｅｒ、ＴｈｒおよびＴｙｒにはｔｅｒｔ－ブチル；ＧｌｕおよびＨｉｓにはトリチル；Ｌｙｓ、Ｔｒｐにはｔｅｒｔ－ブトキシ－カルボニル；ならびにＡｒｇには２，２，４，６，７－ペンタメチルジヒドロベンゾフラン－５－スルホニル。１０位に

ＬｙｓをＤｄｅ－Ｌｙｓ（Ｆｍｏｃ）－ＯＨとして導入して、ε－アミノ基のＦｍｏｃ脱保護の後でＬｙｓ^{10}の合体の直後に側鎖の誘導体化を行った。２つのＦｍｏｃ－Ｇｌｕ－ＯｔＢｕ残基およびパルミチン酸（ＤＩＰＣおよびＨＯＡｔで活性化されたもの）の手動カップリングにより、リンカーおよび脂肪酸でＤｄｅ－Ｌｙｓ^{10}側鎖を誘導体化した。ＤＭＦ中の２％　ヒドラジンの溶液の処理によりＤｄｅ保護基を除去し、配列の合体を継続して残基１～９を取り込んだ。乾燥ペプチド－樹脂を８８％　ＴＦＡ、５％　フェノール、２％　トリイソプロピルシランおよび５％　水で室温で２時間処理して、保護基の脱保護および樹脂からの切断を行った。溶液を濾過して樹脂から除去し、粗製ペプチド溶液を冷メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（５０ｍＬのメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルの場合、約４ｍＬのペプチド溶液）中で沈殿させた。ペプチドペレットを冷メチルｔｅｒｔブチルエーテル中で２回、再懸濁／洗浄／遠心分離した。ペプチドペレットを真空中で乾燥させ、ついで水／アセトニトリルに溶解し、ついで凍結乾燥させた。

【０２０１】

分取Ｗａｔｅｒｓ　Ｄｅｌｔａ－ＰａｋＴＭ　Ｃ－４カートリッジ（４０×２００ｍｍ，１５μｍ，３００オングストローム）を使用し、溶離液として（Ａ）水中の０．１％　ＴＦＡおよび（Ｂ）アセトニトリル中の０．１％　ＴＦＡを使用する逆相ＨＰＬＣにより、粗製ペプチド（３ｍｌのＤＭＳＯ中、１３０ｍｇ）を精製した。溶離液Ｂの以下の勾配を用いた：３０％　Ｂから３０％　Ｂ（５分間）、３０％　Ｂから５０％　Ｂ（２０分間）－８０％　Ｂ、流速８０ｍＬ／分、波長２１４ｎｍ。収率２０％、純度＞９０％。

【０２０２】

Ｈ２Ｏ、０．１％　ＴＦＡ（Ａ）およびＣＨ３ＣＮ、０．１％　ＴＦＡ（Ｂ）を溶媒として使用し、以下の勾配：３５％から３５％（１分間）、３５から６５％　Ｂ（４分間）、流速０．４ｍＬ／分を用いるＡｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ　Ｗａｔｅｒｓ　ＣｈｒｏｍａｔｏｇｒａｐｈおよびＢＥＨ３００　Ｃ４　Ａｃｑｕｉｔｙ　Ｗａｔｅｒｓ　２．１×１００ｍｍ，１．７μｍ（４５℃）で、最終的なペプチドを特徴づけした。該ペプチドを、Ａｃｑｕｉｔｙ　ＳＱ　Ｄｅｔｅｃｔｏｒでのエレクトロスプレー質量分析により特徴づけした（実測分子量：３８０７．９Ｄａ；予想分子量：３８０８．２９Ｄａ）。

【０２０３】

実施例５

コアゴニストペプチド５：Ｈｉｓ^{1}－Ｄ－Ｓｅｒ^{2}－Ｇｌｎ－Ｇｌｙ－Ｔｈｒ－Ｐｈｅ－Ｔｈｒ－Ｓｅｒ－Ａｓｐ－Ｌｙｓ^{10}（γＧｌｕ－γＧｌｕ－Ｃ$_{16}$）－Ｓｅｒ－Ｌｙｓ－Ｔｙｒ－Ｌｅｕ－Ａｓｐ－Ａｌａ－Ａｒｇ－Ａｌａ－Ａｌａ－Ｇｌｎ－Ａｓｐ－Ｐｈｅ^{22}－Ｖａｌ^{23}－Ｇｌｎ－Ｔｒｐ－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ａｓｐ－Ｔｈｒ－ＣＯＮＨ$_{2}$（配列番号１０）の合成手順は以下のとおりであった。

【０２０４】

該ペプチドは、Ｆｍｏｃ／ｔ－Ｂｕ化学法を用いる標準的な固相ペプチド合成（ＳＰＰＳ）により合成した。ＡＰＥＸ　３９６ペプチド合成装置で、Ｒｉｎｋ－アミド－ＰＳ樹脂（１５０μｍｏｌ、ローディング０．４７ｍｍｏｌ／ｇ）上で、その合体を行った。

【０２０５】

全てのアミノ酸をＤＭＦ中の０．５Ｍ　ＨＯＢｔ（ヒドロキシベンゾトリアゾール）の溶液に０．５Ｍの濃度で溶解した。樹脂遊離アミノ基に対して５倍過剰の活性化アミノ酸を使用してアシル化反応を４５分間行った。等モル量のＨＡＴＵ（Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート）および2倍モル過剰のＤＩＥＡ（ジイソプロピルエチルアミン）溶液（ＮＭＰ中、２Ｍ）で該アミノ酸を活性化した。

【０２０６】

Ｈｉｓ^{1}、Ｄ－Ｓｅｒ^{2}、Ｐｈｅ^{22}、Ｖａｌ^{23}に対して二重アシル化反応を行った。固相上でのペプチド合体中の側鎖保護基は以下のとおりであった：Ａｓｐ、Ｓｅｒ、Ｄ－Ｓｅｒ、ＴｈｒおよびＴｙｒにはｔｅｒｔ－ブチル；ＧｌｕおよびＨｉｓにはトリチル；Ｌｙｓ、Ｔｒｐにはｔｅｒｔ－ブトキシ－カルボニル；ならびにＡｒｇには２，２，４

，６，７－ペンタメチルジヒドロベンゾフラン－５－スルホニル。１０位のＬｙｓをオルトゴナルＡｌｌｏｃ（アリルオキシカルボニル）保護基により保護した。

【０２０７】

Ｎ末端残基をＢｏｃ－Ｈｉｓ（Ｔｒｔ）－ＯＨとしてアシル化した。固相上のペプチド合体の終了時に、Ａｌｌｏｃ保護基をLys^{10}から除去し、Ｆｍｏｃ－Ｇｌｕ－ＯｔＢｕ残基およびパルミチン酸（ＤＩＰＣおよびＨＯＡｔで活性化されたもの）の手動カップリングにより側鎖誘導体化を行った。乾燥ペプチド－樹脂を８８％　ＴＦＡ、５％　フェノール、２％　トリイソプロピルシランおよび５％　水で室温で２時間処理して、保護基の脱保護および樹脂からの切断を行った。溶液を濾過して樹脂から除去し、粗製ペプチド溶液を冷メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（５０ｍＬのメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルの場合、約４ｍＬのペプチド溶液）中で沈殿させた。ペプチドペレットを冷メチルｔｅｒｔブチルエーテル中で２回、再懸濁／洗浄／遠心分離した。ペプチドペレットを真空中で乾燥させ、ついで水／アセトニトリルに溶解し、ついで凍結乾燥させた。

【０２０８】

分取Ｗａｔｅｒｓ　Ｄｅｌｔａ－ＰａｋＴＭ　Ｃ－４カートリッジ（４０×２００ｍｍ，１５μｍ，３００オングストローム）を使用し、溶離液として（Ａ）水中の０．１％　ＴＦＡおよび（Ｂ）アセトニトリル中の０．１％　ＴＦＡを使用する逆相ＨＰＬＣにより、粗製ペプチド（３ｍｌのＤＭＳＯ中、１３０ｍｇ）を精製した。溶離液Ｂの以下の勾配を用いた：３５％　Ｂから３５％　Ｂ（５分間）、３５％　Ｂから５０％　Ｂ（２０分間）－８０％　Ｂ、流速８０ｍＬ／分、波長２１４ｎｍ。収率３０％、純度９５％。

【０２０９】

最終的なペプチドを、Ｈ２Ｏ、０．１％　ＴＦＡ（Ａ）およびＣＨ３ＣＮ、０．１％　ＴＦＡ（Ｂ）を溶媒として使用するＡｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ　Ｗａｔｅｒｓ　ＣｈｒｏｍａｔｏｇｒａｐｈおよびＢＥＨ３００　Ｃ４　Ａｃｑｕｉｔｙ　Ｗａｔｅｒｓ　２．１×１００ｍｍ，１．７μｍ（４５℃）で特徴づけし、Ａｃｑｕｉｔｙ　ＳＱ　Ｄｅｔｅｃｔｏｒでのエレクトロスプレー質量分析により特徴づけした（実測分子量：３８２４．４Ｄａ；予想分子量：３８２５．２４Ｄａ）。

【０２１０】

実施例６

比較体であるコアゴニストペプチド６：His^{1}－Ｄ－Ser^{2}－Ｇｌｎ－Ｇｌｙ－Ｔｈｒ－Ｐｈｅ－Ｔｈｒ－Ｓｅｒ－Ａｓｐ－Lys^{10}（γＧｌｕ－γＧｌｕ－C_{16}）－Ｓｅｒ－Ｌｙｓ－Ｔｙｒ－Ｌｅｕ－Ａｓｐ－Ｇｌｕ－Ａｒｇ－Ａｌａ－Ａｌａ－Ｇｌｎ－Ａｓｐ－Phe^{22}－Val^{23}－Ｇｌｎ－Ｔｒｐ－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ａｓｐ－Ｔｈｒ－$CONH_2$（配列番号１１）は、米国公開特許出願第２０１２０２８８５１１号における配列番号６６または米国公開特許出願第２０１４０２２１２８３号における配列番号１９と比較すると、配列番号６６および配列番号１９においてはLys^{10}がγＧｌｕ－Ｃ１６に結合していること以外は、同じアミノ酸配列を有する。米国公開特許出願第２０１２０２８８５１１号および第２０１４０２２１２８３号の全体を参照により本明細書に組み入れることとする。それらに記載されているのと実質的に同じ方法で、コアゴニストペプチド６を合成した。

【０２１１】

実施例７

コアゴニストペプチド７：Ａｃ－His^{1}－Ala^{2}－Ｇｌｎ－Ｇｌｙ－Ｔｈｒ－Ｐｈｅ－Ｔｈｒ－Ｓｅｒ－Ａｓｐ－Lys^{10}（γＧｌｕ－γＧｌｕ－C_{16}）－Ｓｅｒ－Ｌｙｓ－Ｔｙｒ－Ｌｅｕ－Asp^{15}－Glu^{16}－Ａｒｇ－Ａｌａ－Ａｌａ－Ｇｌｎ－Ａｓｐ－Phe^{22}－Val^{23}－Ｇｌｎ－Trp^{25}－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ａｓｐ－Ｔｈｒ－$CONH_2$（配列番号１２）の合成手順は以下のとおりであった。

【０２１２】

該ペプチドは、コアゴニストペプチド１に関して前記に記載されているとおりに、Ｒｉｎｋ－アミドＰＥＧ－ＡＭ樹脂（Ｃｈｅｍｉｍｐｅｘ、０．４７ｍｍｏｌ／ｇ）上で合成

した。固相上のペプチド合体の終了時に、Ｎ末端残基を無水酢酸でアシル化した。

【０２１３】

分取Ｗａｔｅｒｓ　Ｄｅｌｔａ－ＰａｋＴＭ　Ｃ－４カートリッジ（４０×２００ｍｍ，１５μｍ，３００オングストローム）を使用し、溶離液として（Ａ）水中の０．１％　ＴＦＡおよび（Ｂ）アセトニトリル中の０．１％　ＴＦＡを使用する逆相ＨＰＬＣにより、粗製ペプチド（３ｍｌのＤＭＳＯ中、１３０ｍｇ）を精製した。溶離液Ｂの以下の勾配を用いた：２５％　Ｂから２５％　Ｂ（５分間）、２５％　Ｂから５５％　Ｂ（２０分間）－８０％　Ｂ、流速８０ｍＬ／分、波長２１４ｎｍ。収率２７％、純度＞９０％。

【０２１４】

Ｈ２Ｏ、０．１％　ＴＦＡ（Ａ）およびＣＨ３ＣＮ、０．１％　ＴＦＡ（Ｂ）を溶媒として使用し、以下の勾配：３０％から３０％（１分間）、３０から７０％　Ｂ（４分間）、流速０．４ｍＬ／分を用いるＡｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ　Ｗａｔｅｒｓ　ＣｈｒｏｍａｔｏｇｒａｐｈおよびＢＥＨ３００　Ｃ４　Ａｃｑｕｉｔｙ　Ｗａｔｅｒｓ　２．１×１００ｍｍ，１．７μｍ（４５℃）で、最終的なペプチドを特徴づけした。該ペプチドを、Ａｃｑｕｉｔｙ　ＳＱ　Ｄｅｔｅｃｔｏｒでのエレクトロスプレー質量分析により特徴づけした（実測分子量：３９０９．３１Ｄａ；予想分子量：３９０７．８Ｄａ）。

【０２１５】

実施例８

コアゴニストペプチド８：Ｈｉｓ^{1}－Ｄ－Ｓｅｒ^{2}－Ｇｌｎ－Ｇｌｙ－Ｔｈｒ－Ｐｈｅ－Ｔｈｒ－Ｓｅｒ－Ａｓｐ－Ｌｙｓ^{10}（γＧｌｕ－γＧｌｕ－Ｃ$_{16}$）－Ｓｅｒ－Ｌｙｓ－Ｔｙｒ－Ｌｅｕ－Ｇｌｕ^{15}－Ａｌａ^{16}－Ａｒｇ－Ａｌａ－Ａｌａ－Ｇｌｎ－Ａｓｐ－Ｐｈｅ^{22}－Ｖａｌ^{23}－Ｇｌｎ－Ｔｒｐ^{25}－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ａｓｐ－Ｔｈｒ－ＣＯＮＨ$_{2}$（配列番号１３）の合成手順は以下のとおりであった。

【０２１６】

該ペプチドは、Ｆｍｏｃ／ｔ－Ｂｕ化学法を用いる標準的な固相ペプチド合成（ＳＰＰＳ）により合成した。Ｏｖｅｒｔｕｒｅペプチド合成装置で、Ｒｉｎｋ－アミドＰＥＧ－ＡＭ樹脂（Ｃｈｅｍｉｍｐｅｘ、０．４７ｍｍｏｌ／ｇ）またはＲｉｎｋ－アミドＰＥＧ－ＰＳ樹脂，Ｃｈａｍｐｉｏｎ（Ｂｉｏｓｅａｒｃｈ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、０．２８ｍｍｏｌ／ｇ）上で、その合体を行った。活性化物質としてＨＡＴＵ／ＤＩＰＥＡを使用して、４５分間の反応時間でアシル化を行った。配列全体に対して二重アシル化反応を行った。１０位のＬｙｓをオルトゴナルＡｌｌｏｃ（アリルオキシカルボニル）保護基により保護した。Ｎ末端残基をＢｏｃとして保護した。固相上のペプチド合体の終了時に、Ａｌｌｏｃ保護基をＬｙｓ^{10}から除去し、Ｆｍｏｃ－Ｇｌｕ－ＯｔＢｕ残基およびパルミチン酸（ＤＩＰＣおよびＨＯＡｔで活性化されたもの）の手動カップリングにより側鎖誘導体化を行った。乾燥ペプチド－樹脂を８８％　ＴＦＡ、５％　フェノール、２％　トリイソプロピルシランおよび５％　水で室温で２時間処理して、保護基の脱保護および樹脂からの切断を行った。溶液を濾過して樹脂から除去し、粗製ペプチド溶液を冷メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（５０ｍＬのメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルの場合、約４ｍＬのペプチド溶液）中で沈殿させた。ペプチドペレットを冷メチルｔｅｒｔブチルエーテル中で２回、再懸濁／洗浄／遠心分離した。ペプチドペレットを真空中で乾燥させ、ついで水／アセトニトリルに溶解し、ついで凍結乾燥させた。

【０２１７】

分取Ｗａｔｅｒｓ　Ｄｅｌｔａ－ＰａｋＴＭ　Ｃ－４カートリッジ（４０×２００ｍｍ，１５μｍ，３００オングストローム）を使用し、溶離液として（Ａ）水中の０．１％　ＴＦＡおよび（Ｂ）アセトニトリル中の０．１％　ＴＦＡを使用する逆相ＨＰＬＣにより、粗製ペプチド（３ｍｌのＤＭＳＯ中、１３０ｍｇ）を精製した。溶離液Ｂの以下の勾配を用いた：３５％　Ｂから３５％　Ｂ（５分間）、３５％　Ｂから５５％　Ｂ（２０分間）－８０％　Ｂ、流速８０ｍＬ／分、波長２１４ｎｍ。収率２０％、純度＞９０％。最終的なペプチドを、Ｈ２Ｏ、０．１％　ＴＦＡ（Ａ）およびＣＨ３ＣＮ、０．１％　ＴＦＡ（Ｂ）を溶媒として使用するＡｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ　Ｗａｔｅｒｓ　Ｃｈｒｏｍａｔ

ographおよびＢＥＨ３００ Ｃ４ Ａｃｑｕｉｔｙ Ｗａｔｅｒｓ ２．１×１００ｍｍ，１．７μｍ（４５℃）で特徴づけした。該ペプチドを、Ａｃｑｕｉｔｙ ＳＱ Ｄｅｔｅｃｔｏｒでのエレクトロスプレー質量分析により特徴づけした（実測分子量：３８３９．１０Ｄａ；予想分子量：３８３９．２６Ｄａ）。

【０２１８】

実施例９

コアゴニストペプチド９：Ｈｉｓ^{1}－Ｄ－Ｓｅｒ^{2}－Ｖａｌ－Ｇｌｙ－Ｔｈｒ－ｐＦＦ^{6}－Ｔｈｒ－Ｓｅｒ－Ａｓｐ－Ｌｙｓ^{10}（γＧｌｕ－γＧｌｕ－Ｃ$_{16}$）－Ｓｅｒ－Ｌｙｓ－Ｔｙｒ－Ｌｅｕ－Ａｓｐ^{15}－Ｇｌｕ^{16}－Ａｒｇ－Ａｌａ－Ａｌａ－Ｇｌｎ－Ａｓｐ－Ｐｈｅ^{22}－Ｖａｌ^{23}－Ｇｌｎ－Ｔｒｐ^{25}－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ａｓｐ－Ｔｈｒ－ＣＯＮＨ$_{2}$（配列番号１４）の合成手順は以下のとおりであった。

【０２１９】

該ペプチドは、コアゴニストペプチド４に関して前記に記載されているとおりに合成した。Ｈｉｓ^{1}、Ｄ－Ｓｅｒ^{2}、Ｖａｌ^{3}、Ｇｌｙ^{4}、Ｔｈｒ^{5}、Ｔｈｒ^{7}、Ｐｈｅ^{22}、Ｖａｌ^{23}に対して二重アシル化反応を行った。ＤＩＰＣおよびＨＯＡｔで活性化された手動カップリングにより、Ｆｍｏｃ－ｐ－フルオロ－フェニルアラニン－ＣＯＯＨ（Ｆｍｏｃ－ｐＦＦ－ＯＨ）を合体させた。

【０２２０】

分取Ｗａｔｅｒｓ Ｄｅｌｔａ－ＰａｋＴＭ Ｃ－４カートリッジ（４０×２００ｍｍ，１５μｍ，３００オングストローム）を使用し、溶離液として（Ａ）水中の０．１％ ＴＦＡおよび（Ｂ）アセトニトリル中の０．１％ ＴＦＡを使用する逆相ＨＰＬＣにより、粗製ペプチド（３ｍｌのＤＭＳＯ中、１３０ｍｇ）を精製した。溶離液Ｂの以下の勾配を用いた：３０％ Ｂから３０％ Ｂ（５分間）、３０％ Ｂから５０％ Ｂ（２０分間）－８０％ Ｂ、流速８０ｍＬ／分、波長２１４ｎｍ。収率は１０％であり、純度は９０％を超えた。最終的なペプチドを、Ｈ２Ｏ、０．１％ ＴＦＡ（Ａ）およびＣＨ３ＣＮ、０．１％ ＴＦＡ（Ｂ）を溶媒として使用するＡｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ Ｗａｔｅｒｓ ＣｈｒｏｍａｔｏｇｒａｐｈおよびＢＥＨ３００ Ｃ４ Ａｃｑｕｉｔｙ Ｗａｔｅｒｓ ２．１×１００ｍｍ，１．７μｍ（４５℃）で特徴づけした。該ペプチドを、Ａｃｑｕｉｔｙ ＳＱ Ｄｅｔｅｃｔｏｒでのエレクトロスプレー質量分析により特徴づけした（実測分子量：３９００．８０Ｄａ；予想分子量：３９０１．２６Ｄａ）。

【０２２１】

実施例１０

コアゴニストペプチド１０：Ｈｉｓ^{1}－Ｄ－Ｓｅｒ^{2}－Ｇｌｎ－Ｇｌｙ－Ｔｈｒ－Ｐｈｅ－Ｔｈｒ－Ｓｅｒ－Ａｓｐ－Ｌｙｓ^{10}（γＧｌｕ－γＧｌｕ－Ｃ$_{16}$）－Ｓｅｒ－Ｌｙｓ－Ｔｙｒ－Ｌｅｕ－Ａｓｐ^{15}－Ｇｌｕ^{16}－Ａｒｇ－Ａｌａ－Ａｌａ－Ｇｌｎ－Ａｓｐ－Ｐｈｅ^{22}－Ｖａｌ^{23}－Ｇｌｎ－Ｔｒｐ^{25}－Ｌｅｕ－Ｍｅｔ$_{2}$（Ｏ）－Ａｓｐ－Ｔｈｒ－ＣＯＮＨ$_{2}$（配列番号１５）の合成手順は以下のとおりであった。

【０２２２】

該ペプチドは、コアゴニストペプチド４に関して前記に記載されているとおりに合成した。Ｈｉｓ^{1}、Ｄ－Ｓｅｒ^{2}、Ｇｌｎ^{3}、Ｇｌｙ^{4}、Ｔｈｒ^{5}、Ｐｈｅ^{6}、Ｔｈｒ^{7}、Ｐｈｅ^{22}、Ｖａｌ^{23}に対して二重アシル化反応を行った。ＤＩＰＣおよびＨＯＡｔで活性化された手動カップリングにより、Ｆｍｏｃ－メチオニン－スルホン－ＣＯＯＨを合体させた。分取Ｗａｔｅｒｓ Ｄｅｌｔａ－ＰａｋＴＭ Ｃ－４カートリッジ（４０×２００ｍｍ，１５μｍ，３００オングストローム）を使用し、溶離液として（Ａ）水中の０．１％ ＴＦＡおよび（Ｂ）アセトニトリル中の０．１％ ＴＦＡを使用する逆相ＨＰＬＣにより、粗製ペプチド（３ｍｌのＤＭＳＯ中、１３０ｍｇ）を精製した。溶離液Ｂの以下の勾配を用いた：３０％ Ｂから３０％ Ｂ（５分間）、３０％ Ｂから５０％ Ｂ（２０分間）－８０％ Ｂ、流速８０ｍＬ／分、波長２１４ｎｍ。収率は１５％であり、純度は９０％を超えた。最終的なペプチドを、Ｈ２Ｏ、０．１％ ＴＦＡ（Ａ）およびＣＨ３ＣＮ、０．１％ ＴＦＡ（Ｂ）を溶媒として使用するＡｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ Ｗａｔ

ｅｒｓ　ＣｈｒｏｍａｔｏｇｒａｐｈおよびＢＥＨ３００　Ｃ４　Ａｃｑｕｉｔｙ　Ｗａｔｅｒｓ　２．１×１００ｍｍ，１．７μｍ（４５℃）で特徴づけした。該ペプチドを、Ａｃｑｕｉｔｙ　ＳＱ　Ｄｅｔｅｃｔｏｒでのエレクトロスプレー質量分析により特徴づけした（実測分子量：３９３２．７０Ｄａ；予想分子量：３９３３．３１Ｄａ）。

【０２２３】

実施例１１

コアゴニストペプチド１１：Ｈｉｓ^{1}－Ｄ－Ｓｅｒ^{2}－Ｇｌｎ－Ｇｌｙ－Ｔｈｒ－Ｐｈｅ－Ｔｈｒ－Ｓｅｒ－Ａｓｐ－Ｌｙｓ^{10}（γＧｌｕ－γＧｌｕ－Ｃ$_{16}$）－Ｓｅｒ－Ｌｅｕ－Ｔｙｒ－Ｌｅｕ－Ａｓｐ－Ｇｌｕ^{16}－Ａｒｇ－Ａｌａ^{18}－Ａｌａ－Ｇｌｎ－Ａｓｐ－Ｐｈｅ^{22}－Ｖａｌ^{23}－Ｇｌｎ－Ｔｒｐ^{25}－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ａｓｐ－Ｔｈｒ－ＮＨ$_{2}$（配列番号１６）の合成手順は以下のとおりであった。

【０２２４】

該合成は、固体支持体上の直鎖状ペプチド配列の合体から開始し、ついでγグルタミン酸－γグルタミン酸－パルミチン酸の３残基配列での１０位のリジンの分枝化を行った。ついで、完了したペプチジル樹脂をＴＦＡ溶液中で切断した。ＲＰ－ＨＰＬＣ精製後、１５ｍｇの標記化合物を０．１５ｍｍｏｌの樹脂から得た。

【０２２５】

標準的な固相Ｆｍｏｃ／ｔ－Ｂｕ化学法をＣＥＭ　Ｌｉｂｅｒｔｙペプチド合成装置（ＣＥＭ　Ｃｏｒｐ．Ｍａｔｔｈｅｗｓ，ＮＣ）を用いた。第１アミノ酸であるトレオニンをＭＢＨＡポリスチレン樹脂（ローディングにおいて０．２１ｍｍｏｌ／ｇ；Ｍｉｄｗｅｓｔ　Ｂｉｏｔｅｃｈ．ＩＮ，ｌｏｔ＃Ｓ１６１３０）上にＦｍｏｃ－Ｔｈｒ（ｔＢｕ）としてローディングした。シュードプロリンジペプチドＦｍｏｃ－ＰｈｅＴｈｒ（φＭｅ、φＭｅ）を６位および７位に適用した。１０位リジン側鎖をｉｖＤｄｅ基［１－（４，４－ジメチル－２，６－ジオキソシクロヘキサ－１－イリデン）イソバレリル］により保護した。他の標準的な側鎖保護基は以下のとおりであった：グルタミンにはトリチル基；トリプトファンおよびヒスチジンにはｔｅｒｔ－ブトキシ－カルボニル基；グルタミン酸、γ－グルタミン酸、アスパラギン酸、セリンおよびＤ－セリン、トレオニンおよびチロシンにはｔｅｒｔ－ブチル基；アルギニンにはｐｂｆ基（２，２，４，６，７－ペンタメチルジヒドロベンゾフラン－５－スルホニル）。樹脂遊離アミノ基に対して５～６当量のアミノ酸でアシル化を行った。ダブルカップルを適用したＡｒｇ^{17}、Ａｌａ^{19}およびＴｈｒ^{29}の位置を除き、全ての位置にシングルカップルを適用した。２モル量のＤＩＥＡ（Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン）の存在下、等モル量のＨＡＴＵ［２－（１Ｈ－９－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチル－アミヌムヘキサフルオロホスファート］でＦｍｏｃアミノ酸を活性化した。ＤＭＦ中の２０％　ピペリジン中でＦｍｏｃの脱保護を行った。リジン１０上のｉｖＤｄｅの除去を５％のヒドラジンＤＭＦ溶液中、各１分間で２回、手動で行った。パルミチン酸を、１０モル量のＤＩＰＣ（Ｎ，Ｎ’－ジイソプロピルカルボジイミド）およびＨＯＡｔ（１－ヒドロキシ－７－アザベンゾトリアゾール）の存在下、該配列に手動で４５分間結合させた。

【０２２６】

完了した樹脂をＴＦＡ溶液（８８％　ＴＦＡ／５％　フェノール／２％　トリイソプロピルシラン／５％　水）により３時間切断した。切断中、樹脂を濾過し、１時間ごとにＴＦＡ溶液を補充した。ついでＴＦＡ溶液を一緒にし、それらをロータリーエバポレーターで濃縮した。ペプチドを沈殿させるために、５０ｍｌの氷冷ジエチルエーテルをＴＦＡ残渣に加えた。沈殿したペプチドを遠心分離によりペレット化し、ついでペレットを氷冷ジエチルエーテルで２回洗浄して有機スカベンジャーを除去した。最終ペレットを乾燥させ、水中の３０％　酢酸に再懸濁させ、凍結乾燥させた。乾燥ペプチド粗製物を水／アセトニトリルに再溶解した。ついでペプチド粗製物を再び凍結乾燥させて、トリプトファン残基の不完全な脱カルボキシル化に起因する不純物を除去した。

【０２２７】

０．１％　トリフルオロ酢酸の存在下の水／アセトニトリル勾配と共にＰｈｅｎｏｍｅ

ｎｅｘ Ｊｕｐｉｔｅｒ Ｃ４カラム（２５０×２１．２ｍｍ、１０μ、３００Ａ、カタログ＃００Ｇ－４１６８－Ｐ０ＡＸ）を使用する逆相ＨＰＬＣにより、粗製ペプチドを精製した。精製されたペプチドをＬＣＭＳにより特徴づけした。精製されたペプチドに関して決定されたモノアイソトピック質量は３８６８．９８Ｄａ（配列予想質量は３８６８．３Ｄａ）であった。

【０２２８】

ＵＰＬＣ－ＭＳ系（Ｗａｔｅｒｓ ＡＣＱＵＩＴＹ）でＬＣ－ＭＳを得た；カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ １３０ Ｃ１８ Ａｃｑｕｉｔｙ １．０×５０ｍｍ，１．７μｍ；勾配：１０～９９％ Ｂ 直線勾配（１．６分間）、０．４分で１％ Ｂに戻す。Ａ／Ｂバッファー系（Ａ＝水中の０．１％ ＴＦＡ；Ｂ＝アセトニトリル中の０．１％ ＴＦＡ）；流速：０．３ｍｌ／分；温度：５０℃；ＵＶ波長：２１５ｎｍ；注入体積：０．５μｌ；質量スキャン：５００～１５００ｍ／ｚ，０．２秒；電圧：キャピラリー（Ｋｖ）－３．２５；Ｃｏｎ（Ｖ）－２７；エキストラクト（Ｖ）－３；ＲＦレンズ（Ｖ）－０．３；ガスフロー（Ｌ／時間）：脱溶媒和－５９７；コーン－３０；温度（Ｃ）：源温度－１００；脱溶媒和温度－３５０。

【０２２９】

実施例１２

コアゴニストペプチド１２：His^{1}－Ｄ－Ser^{2}－Ｇｌｎ－Ｇｌｙ－Ｔｈｒ－Ｐｈｅ－Ｔｈｒ－Ｓｅｒ－Ａｓｐ－ｐＡＦ^{10}（γＧｌｕ－γＧｌｕ－C_{16}）－Ｓｅｒ－Ｌｙｓ－Ｔｙｒ－Ｌｅｕ－Ａｓｐ^{15}－Ａｌａ^{16}－Ａｒｇ－Ａｌａ－Ａｌａ－Ｇｌｎ－Ａｓｐ－Phe^{22}－Val^{23}－Ｇｌｎ－Trp^{25}－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ａｓｐ－Ｔｈｒ－$CONH_{2}$（配列番号１７）（ここで、ｐＡＦはパラ－アミノメチルフェニルアラニンである）の合成手順は以下のとおりであった。

【０２３０】

該ペプチドは、コアゴニストペプチド４に関して前記に記載されているとおりに合成した。His^{1}、Ｄ－Ser^{2}、Val^{3}、Gly^{4}、Thr^{5}、Phe^{6}、Thr^{7}、Phe^{22}、Val^{23}に対して二重アシル化反応を行った。１０位において、Ｄｄｅでオルトゴナル保護されたＦｍｏｃ－パラ－アミノメチルフェニルアラニン－ＣＯＯＨ（実施例１５を参照されたい）を、ＤＩＰＣおよびＨＯＡｔで活性化された手動カップリングにより合体させた。合体の終了時に、ＤＭＦ中の２％ ヒドラジンの溶液での処理によりＤｄｅ保護基を除去し、２つのＦｍｏｃ－Ｇｌｕ－ＯｔＢｕ残基およびパルミチン酸（ＤＩＰＣおよびＨＯＡｔで活性化されたもの）の手動カップリングにより、リンカーおよび脂肪酸を使用して側鎖誘導体化を行った。

【０２３１】

分取Ｗａｔｅｒｓ Ｄｅｌｔａ－ＰａｋＴＭ Ｃ－４カートリッジ（４０×２００ｍｍ，１５μｍ，３００オングストローム）を使用し、溶離液として（Ａ）水中の０．１％ ＴＦＡおよび（Ｂ）アセトニトリル中の０．１％ ＴＦＡを使用する逆相ＨＰＬＣにより、粗製ペプチド（３ｍｌのＤＭＳＯ中、１３０ｍｇ）を精製した。溶離液Ｂの以下の勾配を用いた：３０％ Ｂから３０％ Ｂ（５分間）、３０％ Ｂから５０％ Ｂ（２０分間）－８０％ Ｂ、流速８０ｍＬ／分、波長２１４ｎｍ。収率１０％、純度＞９０％。

【０２３２】

Ｈ２Ｏ、０．１％ ＴＦＡ（Ａ）およびＣＨ３ＣＮ、０．１％ ＴＦＡ（Ｂ）を溶媒として使用し、以下の勾配：３５から５５％（４分間）、流速０．４ｍＬ／分を用いるＡｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ Ｗａｔｅｒｓ ＣｈｒｏｍａｔｏｇｒａｐｈおよびＢＥＨ３００ Ｃ４ Ａｃｑｕｉｔｙ Ｗａｔｅｒｓ ２．１×１００ｍｍ，１．７μｍ（４５℃）で、最終的なペプチドを特徴づけした。該ペプチドを、Ａｃｑｕｉｔｙ ＳＱ Ｄｅｔｅｃｔｏｒでのエレクトロスプレー質量分析により特徴づけした（実測分子量：３８７３．１０Ｄａ；予想分子量：３８７３．２８Ｄａ）。

【０２３３】

実施例１３

コアゴニストペプチド１３：Ｈｉｓ[1]－アミノ－１シクロブタン[2]－Ｇｌｎ－Ｇｌｙ－Ｔｈｒ－Ｐｈｅ－Ｔｈｒ－Ｓｅｒ－Ａｓｐ－Ｌｙｓ[10]（γＧｌｕ－γＧｌｕ－Ｃ$_{16}$）－Ｓｅｒ－Ｌｙｓ－Ｔｙｒ－Ｌｅｕ－Ａｓｐ[15]－Ｇｌｕ[16]－Ａｒｇ－Ａｌａ－Ａｌａ－Ｇｌｎ－Ａｓｐ－Ｐｈｅ[22]－Ｖａｌ[23]－Ｇｌｎ－Ｔｒｐ[25]－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ａｓｐ－Ｔｈｒ－ＣＯＮＨ$_2$（配列番号１８）の合成手順は以下のとおりであった。

【０２３４】

該ペプチドは、コアゴニストペプチド９／実施例４に関して前記に記載されているとおりに合成した。Ｈｉｓ[1]、Ｄ－Ｓｅｒ[2]、Ｇｌｎ[3]、Ｇｌｙ[4]、Ｔｈｒ[5]、Ｐｈｅ[6]、Ｔｈｒ[7]、Ｐｈｅ[22]、Ｖａｌ[23]に対して二重アシル化反応を行った。ＤＩＰＣおよびＨＯＡｔで活性化された手動カップリングにより、Ｆｍｏｃ－アミノ－１－シクロブタンカルボン酸を合体させた。

【０２３５】

分取Ｗａｔｅｒｓ　Ｄｅｌｔａ－ＰａｋＴＭ　Ｃ－４カートリッジ（４０×２００ｍｍ，１５μｍ，３００オングストローム）を使用し、溶離液として（Ａ）水中の０．１％　ＴＦＡおよび（Ｂ）アセトニトリル中の０．１％　ＴＦＡを使用する逆相ＨＰＬＣにより、粗製ペプチド（３ｍｌのＤＭＳＯ中、１３０ｍｇ）を精製した。溶離液Ｂの以下の勾配を用いた：３５％　Ｂから３５％　Ｂ（５分間）、３５％　Ｂから５０％　Ｂ（２０分間）－８０％　Ｂ、流速８０ｍＬ／分、波長２１４ｎｍ。最終的なペプチドを、Ｈ２Ｏ、０．１％　ＴＦＡ（Ａ）およびＣＨ３ＣＮ、０．１％　ＴＦＡ（Ｂ）を溶媒として使用するＡｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ　Ｗａｔｅｒｓ　ＣｈｒｏｍａｔｏｇｒａｐｈおよびＢＥＨ３００　Ｃ４　Ａｃｑｕｉｔｙ　Ｗａｔｅｒｓ　２．１×１００ｍｍ，１．７μｍ（４５℃）で特徴づけした。収率は１８％であり、純度は９０％を超えた。該ペプチドを、Ａｃｑｕｉｔｙ　ＳＱ　Ｄｅｔｅｃｔｏｒでのエレクトロスプレー質量分析により特徴づけした（実測分子量：３８９３．４０Ｄａ；予想分子量：３８９３．３１Ｄａ）。

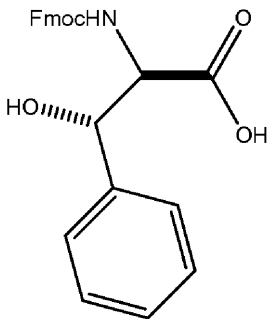
【０２３６】

実施例１４

コアゴニストペプチド１４：Ｈｉｓ[1]－Ｄ－Ｓｅｒ－Ｇｌｎ－Ｇｌｙ－Ｔｈｒ－ｔβＰ－Ｔｈｒ－Ｓｅｒ－Ａｓｐ－Ｌｙｓ[10]（γＧｌｕ－γＧｌｕ－Ｃ$_{16}$）－Ｓｅｒ－Ｌｙｓ－Ｔｙｒ－Ｌｅｕ－Ａｓｐ[15]－Ｇｌｕ[16]－Ａｒｇ－Ａｌａ－Ａｌａ－Ｇｌｎ－Ａｓｐ－Ｐｈｅ[22]－Ｖａｌ[23]－Ｇｌｎ－Ｔｒｐ[25]－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ａｓｐ－Ｔｈｒ－ＣＯＮＨ$_2$（配列番号１９）（ここで、ｔβＰ＝トレオ－β－フェニルセリン）の合成手順は以下のとおりであった。

【化１】

tβp = トレオ-β-フェニルセリンは以下の(2R,3S)/(2S,3R)-ラセミFmoc-β-ヒドロキシ-フェニルアラニンから製造した。



(+/-)

【０２３７】

該ペプチドは、コアゴニストペプチド４に関して前記に記載されているとおりに合成した。Ｈｉｓ[1]、Ｄ－Ｓｅｒ[2]、Ｇｌｎ[3]、Ｇｌｙ[4]、Ｔｈｒ[5]、Ｐｈｅ[6]、Ｔｈｒ[7]、Ｐｈｅ[22]、Ｖａｌ[23]に対して二重アシル化反応を行った。ＤＩＰＣおよびＨＯＡｔで活

性化された手動カップリングにより、ｔβＰを合体させた。

【０２３８】

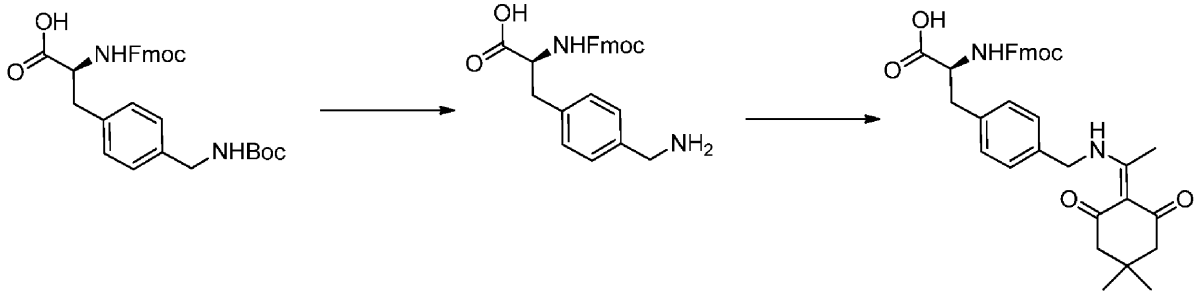
分取Ｗａｔｅｒｓ　Ｄｅｌｔａ－ＰａｋＴＭ　Ｃ－４カートリッジ（４０×２００ｍｍ，１５μｍ，３００オングストローム）を使用し、溶離液として（Ａ）水中の０．１％　ＴＦＡおよび（Ｂ）アセトニトリル中の０．１％　ＴＦＡを使用する逆相ＨＰＬＣにより、粗製ペプチド（３ｍｌのＤＭＳＯ中、１３０ｍｇ）（これにおいては、合成において使用されたラセミｔβＰゆえに、２つの異性体が存在した）を精製した。溶離液Ｂの以下の勾配を用いた：３５％　Ｂから３５％　Ｂ（５分間）、３５％　Ｂから４５％　Ｂ（２０分間）－８０％　Ｂ、流速８０ｍＬ／分、波長２１４ｎｍ。それらの２つの異性体を、異なる溶出時間による分取移動により分離した。Ｈ２Ｏ、０．１％　ＴＦＡ（Ａ）およびＣＨ３ＣＮ、０．１％　ＴＦＡ（Ｂ）を溶媒として使用し、以下の勾配：２０から６０％　Ｂ（２０分間）、流速０．４ｍＬ／分を用いるＡｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ　Ｗａｔｅｒｓ　ＣｈｒｏｍａｔｏｇｒａｐｈおよびＢＥＨ３００　Ｃ４　Ａｃｑｕｉｔｙ　Ｗａｔｅｒｓ　２．１×１００ｍｍ，１．７μｍ（４５℃）で、より短い保持時間ｔ＝１２．４５を有する最も親水性である異性体が番号Ｌ－００５４７２６８２として特定された。また、該生成物を、Ａｃｑｕｉｔｙ　ＳＱ　Ｄｅｔｅｃｔｏｒでのエレクトロスプレー質量分析により特徴づけした（収率１２％、純度＞９０％）（実測分子量：３８９９．３Ｄａ；予想分子量：３８９９．２７Ｄａ）。

【０２３９】

実施例１５

Ｆｍｏｃ－４－（Ｄｄｅ－アミノメチル）－フェニルアラニンを以下のとおりに合成した。

【化２】



【０２４０】

Ｆｍｏｃ－４－（Ｂｏｃ－アミノメチル）－フェニルアラニンをＤＣＭ／ＴＦＡ　２／１中で１時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をジエチルエーテルで処理して白色固体を得た。得られた粗物質をＥｔＯＨ（１９ｍＭ）に溶解し、ＤＩＰＥＡ（５当量）およびジメドン（１．１当量）を該反応混合物に加えた。６０℃で３時間の後、該溶液をＴＦＡでｐＨ４に酸性化した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をＡｃＯＥｔで処理し、１ＮＨＣｌで洗浄した。有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、最終生成物を黄色固体として得た。

【０２４１】

Ｈ２Ｏ、０．１％　ＴＦＡ（Ａ）およびCH_3CN、０．１％　ＴＦＡ（Ｂ）を溶媒として使用し、以下の勾配：１０％から１０％　Ｂ（１分間）、１０％から９０％Ｂ（４分間）、流速０．４ｍＬ／分を用いるＡｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ　Ｗａｔｅｒｓ　ＣｈｒｏｍａｔｏｇｒａｐｈおよびＢＥＨ３００　Ｃ１８　Ａｃｑｕｉｔｙ　Ｗａｔｅｒｓ　２．１×１００ｍｍ，１．７μｍ（４５℃）で、最終的な化合物を特徴づけした。保護されたアミノ酸を、Ａｃｑｕｉｔｙ　ＳＱ　Ｄｅｔｅｃｔｏｒでのエレクトロスプレー質量分析により特徴づけした（実測分子量：５８１．５Ｄａ；予想分子量：５８０．６７Ｄａ）。

【０２４２】

実施例１６

ｃＡＭＰプロトコルは以下のとおりであった。

【０２４３】

ペプチドを１００％　ＤＭＳＯに溶解し、１１点の滴定が得られるように系列希釈した。ついで該ペプチド溶液を３８４ウェルアッセイプレート（１５０ｎＬ／ウェル）内に移した。ヒトＧＬＰ－１ＲまたはヒトＧＣＧＲを発現するアッセイ用凍結細胞を、ＤＭＥＭ／Ｆ１２培地（ＧＩＢＣＯ）、１０％　ＦＢＳ（ＧＩＢＣＯ）、１×Ｐ／Ｓ（ＧＩＢＣＯ）、８００μｇ／ｍＬ　ジェネティシン（Ｇｅｎｅｔｉｃｉｎ）（ＧＩＢＣＯ）および３００μｇ／ｍＬ　ヒグロマイシン（Ｈｙｇｒｏｍｙｃｉｎ）（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）からなる増殖培地に懸濁させた。ついで、ＰＢＳ（ＧＩＢＣＯ）、７．５％　ＢＳＡ（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ）、１００μＭ　ＲＯ　２０－１７２４（Ｓｉｇｍａ）および２０％　ヒト血清（ＭＰ　Ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌ）からなるアッセイバッファー中で細胞を希釈した。ついで該ペプチド溶液を含有するアッセイプレートに該細胞懸濁液（１５μＬ）を加えた（ヒトＧＣＧＲでは３０，０００細胞／ウェル、ＧＬＰ１Ｒでは２０，０００細胞／ウェル）。該細胞を暗所で室温で１時間インキュベートした。ＨｉｔＨｕｎｔｅｒＴＭ　ｃＡＭＰＸＳキット（ＤｉｓｃｏｖｅｒＸ）を使用してｃＡＭＰの産生を測定した。ついでＥＤバッファー（２０μＬ）を各ウェルに加え、プレートを暗所で室温で１時間インキュベートした。ついでＥＡバッファー（２０μＬ）を各ウェルに加え、プレートを暗所で室温で１～１８時間インキュベートした。ＥｎＶｉｓｉｏｎ　Ｍｕｌｔｉｌａｂｅｌプレートリーダー（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ）を使用して発光を測定した。ＡＤＡデータ解析ソフトウェアを使用して、EC_{50}値を計算した。結果を表２に示す。

【表２】

表2

配列番号	ペプチド	GCGR EC50 (nM) ヒト	GLPR1 EC50 (nM) ヒト	hGCGR/ hGLP1R (hTone)
6	HsQGTFTSDK(γEC$_{16}$)SKYLDARAAQDFVQWLLDT-NH$_2$	0.042	0.048	0.88
7	HsQGTFTSDK(γEγEC$_{16}$)SKYLDVRRAQDFVQWLLDT-NH$_2$	0.041	0.160	0.30
8	HsQGTFTSDK(γEγEC$_{16}$)SKYLDVRAAQDFVQWLLDT-NH$_2$	0.080	0.130	0.60
9	HU**V**GTFTSDK(γEγEC$_{16}$)SKYLDURAAQDFVQWLλDT-NH$_2$	0.890	0.100	8.98
10	HsQGTFTSDK(γEγEC$_{16}$)SKYLDARAAQDFVQWLLDT-NH$_2$	0.030	0.033	0.90
11	HsQGTFTSDK(γEγEC$_{16}$)SKYLDERAAQDFVQWLLDT-NH$_2$	0.009	0.007	1.30
12	AcHAQGTFTSDK(γEγEC$_{16}$)SKYLDERAAQDFVQWLLDT-NH$_2$	0.070	0.070	1.00
13	HsQGTFTSDK(γEγEC$_{16}$)SKYL**E**ARAAQDFVQWLLDT-NH$_2$	0.020	0.020	0.90
14	HsQGT**pFF**TSDK(γEγEC$_{16}$)SKYLDERAAQDFVQWLLDT-NH$_2$	0.050	0.060	0.93
15	HsQGTFTSDK(γEγEC16)SKYLDERAAQDFVQWL**2**DT-NH$_2$	0.020	0.020	1.10
16	HsQGTFTSDK(γEγEC16)SLYLDERAAQDFVQWLLDT-NH$_2$	0.060	0.060	0.91
17	HsQGTFTSDpAF(γEγEC16)SKYLDARAAQDFVQWLLDT-NH$_2$	0.050	0.050	0.98
18	H‡QGTFTSDK(γEγEC16)SKYLDERAAQDFVQWLLDT-NH$_2$	0.060	0.050	1.25
19	HsQGT**tβP**TSDK(γEγEC16)SKYLDERAAQDFVQWLLDT-NH$_2$	1.040	1.020	1.02

s＝D-セリン; U＝ α-アミノイソ酪酸 (Aib); λ＝ノルロイシン (Nle); pA＝パラ-アミノメチルフェニルアラニン; 2＝メチオニンスルホン; ‡＝ 1-アミノ-1-シクロブタンカルボン酸 ; **tβP**＝トレオ-β-フェニルセリン; Ac＝アセチル;pFF＝p-フルオロフェニルアラニン

【０２４４】

実施例１７

食餌誘発性肥満（ＤＩＯ）マウスは抗肥満化合物の効力の研究におけるヒトの代用物として古くから使用されている。肥満化合物の研究においてそのようなマウスから得られた結果はヒトの場合に置き換えて解釈可能である（例えば、Ｎｉｌｓｓｏｎら，Ａｃｔａ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉａ Ｓｉｎｉｃａ ３３：１７３－１８１（２０１２）（その全体を参照により本明細書に組み入れることとする）を参照されたい）。したがって、D

ＩＯマウスは、肥満を治療することを意図した化合物の効力の試験のためのヒトの代用物として有用である。

【０２４５】

実施例１８、１９、２０および２１における研究では、食餌誘発性肥満（ＤＩＯ）マウス（系統Ｃ５７Ｂｌ６／ＮＴａｃ；２０週間の高脂肪食、約４７ｇ）を１群８匹の群に分割し、各群の初期平均体重、食餌摂取および基礎グルコースをペプチド投与前に釣り合わせた。マウスの各群にビヒクル対照またはコアゴニストペプチドの用量を毎日、７～１０日間、皮下注射した。この研究において試験したペプチドは、３ｎｍｏｌ／ｋｇから２５ｎｍｏｌ／ｋｇまでの様々な用量のコアゴニストペプチド１、２、３、４、５および６（それぞれ配列番号６、７、８、９、１０および１１）であった。処理（治療）中に定期的に体重、食餌摂取および基礎グルコースを測定した。全てのペプチドは、比較しうる薬物動態学的特性および類似した血漿タンパク質結合を有する。

【０２４６】

実施例１８

本発明の或るペプチドのインビボ効果を、高脂肪食で２０週間維持された約４７グラムの初期体重を有する食餌誘発性肥満（ＤＩＯ）マウス（系統Ｃ５７Ｂｌ６／ＮＴａｃ）において試験した。ビヒクル対照またはペプチドの用量をマウスに毎日、９日間投与した。この研究におけるペプチドには、９ｎｍｏｌ／ｋｇの用量で投与された配列番号６、７、８、９、１０および１１のペプチドが含まれた。配列番号９のペプチドは９および２５ｎｍｏｌ／ｋｇの用量で投与された。累積体重変化（グラム）を、第３日を除き、該研究において毎日測定した。結果は図１に示されており、平均±ＳＥＭとして表されている。この研究において試験されたペプチドのそれぞれは、該研究の経過全体にわたって、ビヒクル処理群のマウスと比較して有意（ビヒクルに対してｐ＜０．０５、二元分散分析）な体重減少を示した。該研究の第９日に、９ｎｍｏｌ／ｋｇの配列番号７および９のペプチドを投与したマウスは約３グラムの体重減少を示し、一方、２５ｎｍｏｌ／ｋｇの用量の配列番号９のペプチドは１０．５グラムの体重減少をもたらした。９ｎｍｏｌ／ｋｇの配列番号８および６のペプチドを投与したマウスは、それぞれ、８および１０．５グラムの体重減少を示した。９ｎｍｏｌ／ｋｇの配列番号１０および１１のペプチドを投与したマウスは、それぞれ、約１３グラムの体重減少を示した。

【０２４７】

実施例１９

ＤＩＯマウス（系統Ｃ５７Ｂｌ６／ＮＴａｃ）における第２の研究においては、各ペプチドの用量を変化させ、配列番号６～１１のペプチドのそれぞれを９ｎｍｏｌ／ｋｇの用量で投与した。また、配列番号８のペプチドを１５ｎｍｏｌ／ｋｇで投与し、配列番号１０および１１のペプチドを３ｎｍｏｌ／ｋｇで投与した。体重を毎日、８日間測定し、体重変化をビヒクルに対する百分率で表した（図２）。９ｎｍｏｌ／ｋｇの用量の配列番号７または９のペプチドを投与したマウスは、９ｎｍｏｌ／ｋｇの用量の配列番号６または８のペプチドを投与したマウス（これらは、それぞれ、約２０％または１７％の体重減少を示した）と比較して、約５％の体重減少を示した。１５ｎｍｏｌ／ｋｇの用量の配列番号８のペプチドを投与したマウスは約２５％の体重減少を示した。３ｎｍｏｌ／ｋｇの用量の配列番号１０のペプチドを投与したマウスは約１７％の体重減少を示したが、３ｎｍｏｌ／ｋｇの用量の配列番号１１のペプチドを投与したマウスは体重減少の効力を全く示さなかった。

【０２４８】

実施例２０

図３に示されているとおり、９ｎｍｏｌ／ｋｇの配列番号６～１１のペプチドを投与したＤＩＯマウス（系統Ｃ５７Ｂｌ６／ＮＴａｃ）は、配列番号７の場合を除き、８日間の投与の後で累積食餌摂取の有意な減少を示した［＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊ｐ＜０．００１（ビヒクルに対して）、一元分散分析、ダン（Ｄｕｎｎ）多重比較］。３ｎｍｏｌ／ｋｇの配列番号１０のペプチドを投与したマウスも食餌摂取の有意な抑制

を示したが、３ｎｍｏｌ／ｋｇの配列番号１１のペプチドを投与したマウスは食餌摂取における変化を全く示さなかった。

【０２４９】

実施例２１

累積体重変化に加えて、ＤＩＯマウス（系統Ｃ５７Ｂｌ６／ＮＴａｃ）の全体的（ａｍｂｉｅｎｔ）グルコースレベルを該研究の全体にわたって定期的に測定した。図４に示されているとおり、２５ｎｍｏｌ／ｋｇの配列番号９のペプチドを投与したマウスは、投与の第２日までに、ビヒクル処理対照マウスと比較して全体的グルコースの有意な減少を示した［－７５ｍｇ／ｄＬ、＊＊＊ｐ＜０．００１（ビヒクルに対して）、二元分散分析、ダン（Ｄｕｎｎ）多重比較］。９ｎｍｏｌ／ｋｇの配列番号１０および１１のペプチドを投与したマウスは全体的グルコースにおける類似した減少を示した。９ｎｍｏｌ／ｋｇの配列番号６のペプチドを投与したマウスは、投与の第７日までに、全体的グルコースの有意な減少を示した［－６０ｍｇ／ｄＬ、＊ｐ＜０．０５（ビヒクルに対して）］。９ｎｍｏｌ／ｋｇの配列番号８のペプチドを投与したマウスは、第９日までに、全体的グルコースの有意な減少を示した［－７２ｍｇ／ｄＬ、＊＊ｐ＜０．０１（ビヒクルに対して）、二元分散分析］。９ｎｍｏｌ／ｋｇの配列番号７または９のペプチドを投与したマウスは、９日間の投与の後、全体的グルコースにおける有意な変化を示さなかった。

【表３】

配列表		
配列番号	名称	配列
1	グルカゴン（ヒト）	HSQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVQWLMNT
2	GLP-1 (7-36)（ヒト）	HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR
3	オキシントモジュリン（ヒト）	HSQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVQWLMNTKRNR NNIA
4	エキセンジン-4 (Heloderma suspectum)	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSG APPPS
5	GLP-2（ヒト）	HADGSFSDEMNTILDNLAARDFINWLIQTKITD
6	コアゴニストペプチド1 X2 – D-Ser K10 – γEC16に結合 C-Ter - アミド	HXQGTFTSDKSKYLDARAAQDFVQWLLDT
7	コアゴニストペプチド2 X2 – D-Ser K10 – γEγEC16に結合 C-Ter - アミド	HXQGTFTSDKSKYLDVRRAQDFVQWLLDT
8	コアゴニストペプチド3 X2 – D-Ser K10 – γEγEC16に結合 C-Ter - アミド	HXQGTFTSDKSKYLDVRAAQDFVQWLLDT
9	コアゴニストペプチド4 X2 – α-アミノイソ酪酸 (Aib) K10 – γEγEC16に結合 X16 – Aib X27 – L-ノルロイシン(Nle) C-Ter - アミド	HXVGTFTSDKSKYLDXRAAQDFVQWLXDT
10	コアゴニストペプチド5 X2 – D-Ser K10 – γEγEC16に結合 C-Ter - アミド	HXQGTFTSDKSKYLDARAAQDFVQWLLDT
11	コアゴニストペプチド6 X2 – D-Ser K10 – γEγEC16に結合 C-Ter - アミド	HXQGTFTSDKSKYLDERAAQDFVQWLLDT
12	コアゴニストペプチド7 N-Ter – アセチル K10 – γEγEC16に結合 C-Ter – 随意的アミド	AcHAQGTFTSDKSKYLDERAAQDFVQWLLDT

13	コアゴニストペプチド8 X2 – D-Ser K10 – γEγEC16に結合 C-Ter – 随意的アミド	HXQGTFTSDKSKYL**E**ARAAQDFVQWLLDT
14	コアゴニストペプチド9 X2 – D-Ser X6 - p- フルオロフェニルアラニン(pFF) K10 – γEγEC16に結合 C-Ter – 随意的アミド	HXQGT**X**TSDKSKYLDERAAQDFVQWLLDT
15	コアゴニストペプチド10 X2 – D-Ser K10 – γEγEC16に結合 X27 - メチオニンスルホン C-Ter – 随意的アミド	HXQGTFTSDKSKYLDERAAQDFVQWL**X**DT
16	コアゴニストペプチド11 X2 – D-Ser K10 – γEγEC16に結合 C-Ter – 随意的アミド	HXQGTFTSDKSLYLDERAAQDFVQWLLDT
17	コアゴニストペプチド12 X2 – D-Ser X10 – γEγEC16に結合したパラ-アミノメチルフェニルアラニン(pAF) C-Ter – 随意的アミド	HXQGTFTSDXSKYLDARAAQDFVQWLLDT
18	コアゴニストペプチド13 X2 – 1-アミノ-1-シクロブタンカルボン酸 K10 – γEγEC16に結合 C-Ter – 随意的アミド	HXQGTFTSDKSKYLDERAAQDFVQWLLDT
19	コアゴニストペプチド14 X2 – D-Ser X6 - トレオ-β-フェニルセリン(tβP) K10 – γEγEC16に結合 C-Ter – 随意的アミド	HXQGTXTSDKSKYLDERAAQDFVQWLLDT
20	コアゴニストペプチド15 X2 – D-Ser, L-Ala, aib, 又は1-アミノ-シクロブタンカルボン酸 X6 – L-Phe, p- フルオロフェニルアラニン (pFF)又はトレオ-β-フェニルセリン	HXQGTXTSDX$_1$SXYLXXRXAQDFVQWLXDT

	X10 – γEC16に結合したK, γEγEC16に結合したK, 又は γEγEC16に結合したpAF X12 – L-Lys又はL-Leu X15 – L-Glu又はL-Leu又は L-Asp X16 – aib, L-Ala, L-Glu, 又は L-Val X18 - L-Ala又はL-Arg X27 – L-Leu, メチオニン スルホン又はL-Nle C-Ter – 随意的アミド	
21	X はD-Ser K γEC16又はγEγEC16に結合 C-末端アミド化	HXQGTFTSDKSKYLDERAAQDFVQWLLDT-NH_2

【０２５０】

本発明は本明細書においては例示実施形態に関して記載されているが、本発明はそれらに限定されないと理解されるべきである。本明細書における教示を利用する当業者はその範囲内の追加的な修飾および実施形態を認識するであろう。したがって、本発明は、本明細書に添付されている特許請求の範囲のみによって限定される。

【図１】

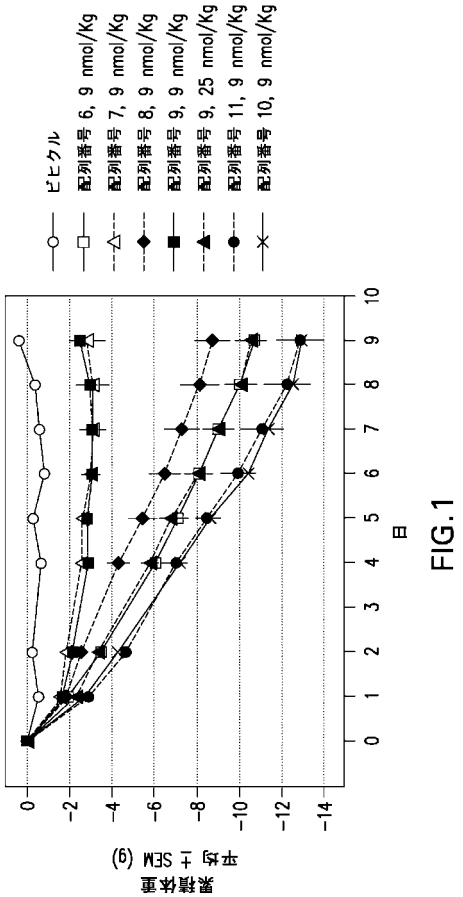


FIG.1

【図２】

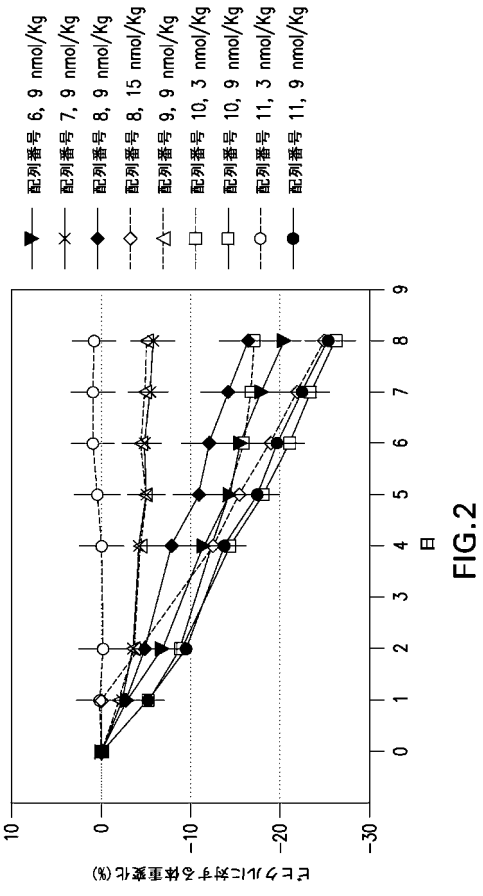


FIG.2

【図３】

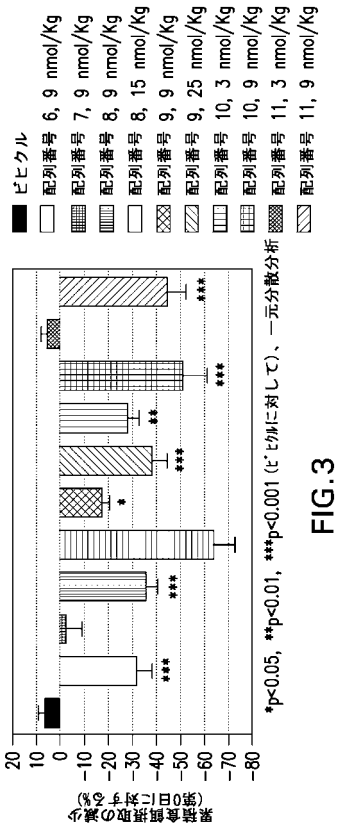


FIG.3

【図４】

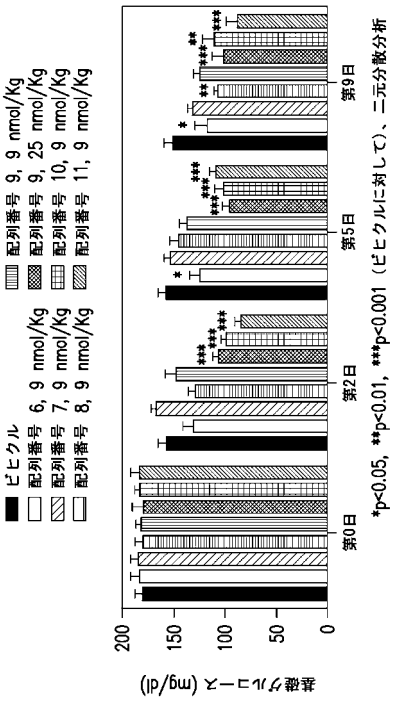


FIG.4

【配列表】

2017537068000001.app

【手続補正書】

【提出日】平成29年6月14日(2017.6.14)

【手続補正１】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項１】

アミノ酸配列

$HX_2QGTX_6TSDX_{10}SX_{12}YLX_{15}X_{16}RX_{18}AQDFVQWLX_{27}DT$（配列番号２０）

を含むか、又は該アミノ酸配列からなるペプチドであって、ここで、

X_2はＤ－セリン、Ｌ－アラニン、α－アミノイソ酪酸（Ａｉｂ）または１－アミノ－シクロブタンカルボン酸である；

X_6はＬ－フェニルアラニン、パラ－フルオロフェニルアラニンまたはトレオ－β－フェニルセリンである；

X_{10}はＬ－リジンまたはパラ－アミノメチルフェニルアラニンである；

X_{12}はＬ－リジンまたはＬ－ロイシンである；

X_{15}はＬ－グルタミン酸、Ｌ－ロイシンまたはＬ－アスパラギン酸である；

X_{16}はＬ－アラニン、Ａｉｂ、Ｌ－グルタミン酸またはＬ－バリンである；

X_{18}はＬ－アラニンまたはＬ－アルギニンである；

X_{27}はＬ－ロイシン、メチオニンスルホンまたはＬ－ノルロイシンである；

１０位のアミノ酸はガンマ－グルタミン酸（γＥ）スペーサーもしくはガンマ－グルタミン酸－ガンマ－グルタミン酸ジペプチド（γＥγＥ）スペーサーによりパルミトイル基に結合している；および
該ペプチドは、保護基を含んでいてもよく、該保護基は、存在する場合には、該ペプチドのＣ末端カルボキシ基に結合している；ただし、該ペプチドは配列番号２１のアミノ酸配列を有さない、ペプチド。
【請求項２】
該ペプチドは配列番号７、８、９、１０、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８または１９のアミノ酸配列を有する、請求項１記載のペプチド。
【請求項３】
該ペプチドはグルカゴン受容体およびＧＬＰ－１受容体のコアゴニストであり、約０．８８～約１．２５、約０．９０～約１．２５、約０．９０～約１．１０、約０．９０～約１．００、または約１．０±０．１２の、ＧＬＰ－１受容体におけるEC_{50}に対するグルカゴン受容体におけるEC_{50}の比を有する、請求項１記載のペプチド。
【請求項４】
２位のＬ－セリンがＤ－セリンで置換されており、１０位のチロシンが、（ｉ）ガンマ－グルタミン酸スペーサーもしくはガンマ－グルタミン酸－ガンマ－グルタミン酸ジペプチドスペーサーによりパルミトイル基に結合したＬ－リジン、または（ｉｉ）ガンマ－グルタミン酸（γＥ）スペーサーもしくはガンマ－グルタミン酸－ガンマ－グルタミン酸ジペプチド（γＥγＥ）スペーサーによりパルミトイル基に結合したパラ－アミノメチルフェニルアラニンで置換されている、配列番号１に示されているアミノ酸配列を有する天然ヒトグルカゴンのアミノ酸配列、および６個までの追加的なアミノ酸置換を含むか、又は該天然ヒトグルカゴンのアミノ酸配列及び該６個までの追加的なアミノ酸置換からなるペプチドであって、ここで、該ペプチドはグルカゴン受容体およびＧＬＰ－１受容体のコアゴニストであり、約０．８８～約１．２５、約０．９０～約１．２５、約０．９０～約１．１０、約０．９０～約１．００、または約１．０±０．１２の、ＧＬＰ－１受容体におけるEC_{50}に対するグルカゴン受容体におけるEC_{50}の比を有し、該ペプチドは、保護基を含んでいてもよく、該保護基は、存在する場合には、該ペプチドのＣ末端カルボキシ基に結合している、ペプチド。
【請求項５】
１６位のセリンがＬ－アラニンで置換されている、請求項４記載のペプチド。
【請求項６】
１８位のアルギニンがＬ－アラニンで置換されている、請求項４記載のペプチド。
【請求項７】
２７位のメチオニンがＬ－ロイシンで置換されている、請求項４記載のペプチド。
【請求項８】
２８位のアスパラギンがＬ－アスパラギン酸で置換されている、請求項４記載のペプチド。
【請求項９】
１６位のセリンがＬ－アラニンで置換されており、１８位のアルギニンがＬ－アラニンで置換されており、２７位のメチオニンがＬ－ロイシンで置換されており、２８位のアスパラギンがＬ－アスパラギン酸で置換されている、請求項４記載のペプチド。
【請求項１０】
請求項１～９のいずれか一項に記載のペプチドと、医薬上許容される担体とを含む組成物。
【請求項１１】
代謝疾患の治療用の医薬の製造のための、請求項１～９のいずれか一項に記載のペプチド又は請求項１０記載の組成物の使用。
【請求項１２】
代謝疾患が糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪性

肝炎（ＮＡＳＨ）または肥満である、請求項１１記載の使用。
【請求項１３】
糖尿病がＩ型糖尿病、ＩＩ型糖尿病または妊娠糖尿病である、請求項１２記載の使用。
【請求項１４】
代謝疾患の治療のための、請求項１０記載の組成物。
【請求項１５】
代謝疾患が糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）または肥満である、請求項１４記載の組成物。
【請求項１６】
糖尿病がＩ型糖尿病、ＩＩ型糖尿病または妊娠糖尿病である、請求項１５記載の組成物。
【請求項１７】
請求項１～９のいずれか一項に記載のペプチド、インスリンまたはインスリン類似体および医薬上許容される担体を含む組成物。
【請求項１８】
代謝疾患の治療のための、請求項１７記載の組成物。
【請求項１９】
代謝疾患が糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）または肥満である、請求項１８記載の組成物。
【請求項２０】
糖尿病がＩ型糖尿病、ＩＩ型糖尿病または妊娠糖尿病である、請求項１９記載の組成物。
【請求項２１】
請求項１～９のいずれか一項に記載のペプチド、インスリンまたはインスリン類似体および医薬上許容される担体を含む組成物の、代謝疾患の治療用の医薬の製造のための使用。
【請求項２２】
代謝疾患が糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）または肥満である、請求項２１記載の使用。
【請求項２３】
糖尿病がＩ型糖尿病、ＩＩ型糖尿病または妊娠糖尿病である、請求項２２記載の使用。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2015/056794

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K14/605 A61K38/26 A61K38/28
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07K A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, EMBL, BIOSIS, Sequence Search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2012/177443 A2 (UNIV INDIANA RES & TECH CORP [US]; DIMARCHI RICHARD D [US]; SMILEY DAV) 27 December 2012 (2012-12-27) cited in the application Whole document, especially table 1.	1-102
X	WO 2012/177444 A2 (UNIV INDIANA RES & TECH CORP [US]; DIMARCHI RICHARD D [US]; SMILEY DAV) 27 December 2012 (2012-12-27) cited in the application Whole document, especially table 1.	1-102

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
8 January 2016	22/01/2016

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Kools, Patrick

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2015/056794

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE Geneseq [Online] 5 January 2012 (2012-01-05), "Human glucagon analog peptide, SEQ ID 702.", XP002752726, retrieved from EBI accession no. GSP:AZP78778 Database accession no. AZP78778 sequence -----	9
A	DAY JONATHAN W ET AL: "A new glucagon and GLP-1 co-agonist eliminates obesity in rodents", NATURE CHEMICAL BIOLOGY, NATURE PUB. GROUP, GB, vol. 5, no. 10, 1 October 2009 (2009-10-01), pages 749-757, XP002558889, ISSN: 1552-4450, DOI: 10.1038/NCHEMBIO.209 [retrieved on 2009-07-13] the whole document -----	1-102

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2015/056794

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2015/056794

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012177443 A2	27-12-2012	AR 086998 A1	05-02-2014
		AU 2012273364 A1	16-01-2014
		CA 2839686 A1	27-12-2012
		CN 103857408 A	11-06-2014
		CO 6821895 A2	31-12-2013
		DO P2013000310 A	15-07-2014
		EA 201490070 A1	30-05-2014
		EC SP13013097 A	31-01-2014
		EP 2723367 A2	30-04-2014
		GT 201300319 A	26-11-2014
		JP 2014525901 A	02-10-2014
		KR 20140043792 A	10-04-2014
		PE 07242014 A1	10-07-2014
		TW 201300408 A	01-01-2013
		US 2012329708 A1	27-12-2012
		US 2014221283 A1	07-08-2014
		US 2015376256 A1	31-12-2015
		WO 2012177443 A2	27-12-2012
WO 2012177444 A2	27-12-2012	AU 2012273365 A1	16-01-2014
		CA 2839867 A1	27-12-2012
		CN 103748109 A	23-04-2014
		EP 2723766 A2	30-04-2014
		JP 2014524908 A	25-09-2014
		KR 20140043793 A	10-04-2014
		RU 2014101697 A	27-07-2015
		US 2012329707 A1	27-12-2012
		US 2014206607 A1	24-07-2014
		WO 2012177444 A2	27-12-2012

International Application No. PCT/US2015/056794

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-102

A peptide comprising Seq ID NO 13. A composition comprising said peptide. Method of treatment of a metabolic disease using said peptide or composition and methods doing the same when the peptide or composition is combined with insulin or insulin analogues. A pharmaceutical composition comprising the peptide and insulin or insulin analogues. Use of said pharmaceutical composition for the treatment of a metabolic disease or for the preparation of a medicament for the treatment of a metabolic disease.

1.1. claims: 1-102(partially)

As for subject 1, now for peptides with Seq ID No 6.

1.2. claims: 1-102(partially)

As for subject 1, now for peptides with Seq ID No 7.

1.3. claims: 1-102(partially)

As for subject 1, now for peptides with Seq ID No 8.

1.4. claims: 1-102(partially)

As for subject 1, now for peptides with Seq ID No 9.

1.5. claims: 1-102(partially)

As for subject 1, now for peptides with Seq ID No 10.

1.6. claims: 1-102(partially)

As for subject 1, now for peptides with Seq ID No 11.

1.7. claims: 1-102(partially)

As for subject 1, now for peptides with Seq ID No 12.

1.8. claims: 1-102(partially)

As for subject 1, now for peptides with Seq ID No 14.

1.9. claims: 1-102(partially)

As for subject 1, now for peptides with Seq ID No 15.

1.10. claims: 1-102(partially)

As for subject 1, now for peptides with Seq ID No 16.

International Application No. PCT/US2015/056794

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

1.11. claims: 1-102(partially)

As for subject 1, now for peptides with Seq ID No 17.

1.12. claims: 1-102(partially)

As for subject 1, now for peptides with Seq ID No 18.

1.13. claims: 1-102(partially)

As for subject 1, now for peptides with Seq ID No 19.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ　3/10　(2006.01)	Ａ６１Ｐ　3/10	

(81)指定国　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(74)代理人　100119253
弁理士　金山　賢教
(74)代理人　100124855
弁理士　坪倉　道明
(74)代理人　100129713
弁理士　重森　一輝
(74)代理人　100137213
弁理士　安藤　健司
(74)代理人　100143823
弁理士　市川　英彦
(74)代理人　100151448
弁理士　青木　孝博
(74)代理人　100183519
弁理士　櫻田　芳恵
(74)代理人　100196483
弁理士　川嵜　洋祐
(74)代理人　100203035
弁理士　五味渕　琢也
(74)代理人　100185959
弁理士　今藤　敏和
(74)代理人　100160749
弁理士　飯野　陽一
(74)代理人　100160255
弁理士　市川　祐輔
(74)代理人　100202267
弁理士　森山　正浩
(74)代理人　100146318
弁理士　岩瀬　吉和
(74)代理人　100127812
弁理士　城山　康文
(72)発明者　キャリントン，ポール・イー
アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・０７０３３、ケニルワース、ギヤロツピング・ヒル・ロード・２０００
(72)発明者　デン，シャオリン
アメリカ合衆国、０７０６５－０９０７・ニュー・ジャージー、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・１２６
(72)発明者　ナーガンド，ラヴィ

アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・０７０３３、ケニルワース、ギヤロツピング・ヒル・ロード・２０００
(72)発明者　パラニ，アナンダン
アメリカ合衆国、０７０６５－０９０７・ニュー・ジャージー、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・１２６
(72)発明者　タッカー，トーマス・ジョセフ
アメリカ合衆国、１９４８６・ペンシルバニア、ウエスト・ポイント、サムニータウン・パイク・７７０
(72)発明者　ウー，チェンウェイ
アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・０７０３３、ケニルワース、ギヤロツピング・ヒル・ロード・２０００
(72)発明者　ビアンキ，エリザベッタ
イタリア国、イ－００００４０・ローマ、ポメーツィア、ヴィア・ポンティーナ・カッパエッメ・３０，６００
(72)発明者　オルヴィエート，フェデリカ
イタリア国、イ－００００４０・ローマ、ポメーツィア、ヴィア・ポンティーナ・カッパエッメ・３０，６００
(72)発明者　ペッシ，アントネッロ
イタリア国、イ－００１４４・ローマ、ヴィアーレ・チッタ・デウロパ・６７９

Ｆターム(参考) 4C084 AA02 AA07 BA01 BA08 BA19 BA23 CA59 DB35 NA14 ZA701
ZA702 ZA751 ZA752 ZC331 ZC332 ZC351 ZC352
4H045 AA10 AA30 BA10 CA40 DA50 EA20 EA50 EA60 FA10 FA33
FA57 FA61